

## Нарушения овуляции: классификация Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO)\*

© М.Г. МАНРО<sup>1\*\*</sup>, А.Х. БАЛЕН<sup>2\*\*</sup>, СИ ХЕН ЧО<sup>3</sup>, Х.О.Д. КРИТЧЛИ<sup>4</sup>, И. ДИАС<sup>5</sup>, Р. ФЕРРИАНИ<sup>6</sup>, Л. ГЕНРИ<sup>7</sup>, Э. МОКАНУ<sup>8</sup>, З.М. ВАН ДЕР СПАЙ<sup>9</sup>; КОМИТЕТ FIGO ПО НАРУШЕНИЯМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И СВЯЗАННЫМИ С НИМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И КОМИТЕТ FIGO ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ, ЭНДОКРИНОЛОГИИ И БЕСПЛОДИЮ

<sup>1</sup>Калифорнийский университет (Лос-Анджелес, Калифорния, США);

<sup>2</sup>Университет Лидса (Лидс, Великобритания);

<sup>3</sup>Университет Енсе (Сеул, Южная Корея);

<sup>4</sup>Эдинбургский университет (Эдинбург, Великобритания);

<sup>5</sup>Университет Новой Гранады (Богота, Колумбия);

<sup>6</sup>Университет Сан-Паулу (Сан-Паулу, Бразилия);

<sup>7</sup>Университетский больничный центр Льежа, Льежский университет (Льеж, Бельгия);

<sup>8</sup>Тринити-колледж (Дублин, Ирландия);

<sup>9</sup>Кейптаунский университет (Кейптаун, ЮАР)

### РЕЗЮМЕ

Нарушения овуляции являются распространенными причинами аменореи, аномальных маточных кровотечений и бесплодия, а также частыми проявлениями синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Известно о наличии многих потенциальных причин и факторов развития овуляторной дисфункции, которая является сложной проблемой для начинающих и опытных врачей, преподавателей и тех, кто проводит фундаментальные, трансляционные, клинические и эпидемиологические исследования. Подходы к лечению овуляторной дисфункции включают изменения образа жизни, психологическую помощь, медицинские вмешательства и процедуры. Совместные исследования, эффективное обучение и оказание последовательной медицинской помощи пациентам затруднены в связи с отсутствием единой всеобъемлющей классификации нарушений данного типа. Существующая сложная классификация, предложенная Всемирной организацией здравоохранения, разработана более трех десятилетий назад и не учитывает проведенные за эти годы исследования нарушений овуляции и результаты технического прогресса в области визуализации и эндокринологии. В этой статье описан процесс разработки новой классификации нарушений овуляции под эгидой Международной федерации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), осуществленный со строгим соблюдением дельфийского метода. В разработке классификации задействованы представители специализированных журналов, эксперты широкого профиля, специалисты национальных специализированных обществ акушеров и гинекологов, а также информированные представители общественности. Результатом двух очных встреч и пяти раундов опроса по дельфийскому методу стала трехуровневая многокомпонентная классификация. Данная классификация применяется после выявления нарушения овуляции путем предварительной оценки. Первый уровень классификации включает 3 категории анатомического расположения (гипоталамус, гипофиз, яичник) и отдельную категорию для СПКЯ. Данный базовый компонент классификации легко запомнить по акрониму HyPO-P (Hypothalamus, Pituitary, Ovary, PCOS). На втором уровне классификации выполнена стратификация каждой анатомической категории, что позволяет осуществить детализацию, используя мнемоническое слово GAIN-FIT-PIE — Genetic (генетическое), Autoimmune (аутоиммунное), Iatrogenic (ятрогенное), Neoplasm (новообразование); Functional (функциональное), Infectious (инфекционное) и Inflammatory (воспалительное), Trauma (травма) и Vascular (сосудистое); Physiological (физиологическое), Idiopathic (идиопатическое), Endocrine (эндокринное). Третий уровень позволяет установить специфические нозологические единицы. Ожидается, что широкое внедрение данной классификации будет способствовать повышению эффективности обучения, улучшению оказания медицинской помощи, а также планированию и интерпретации результатов исследований, что в целом обеспечит ускоренное развитие соответствующей области гинекологии. Неотъемлемыми условиями широкого использования данной классификации являются периодически выполняемые пересмотр и коррекция с учетом новых знаний о нарушениях данного типа.

**Ключевые слова:** ановуляция, нарушения овуляции, классификация нарушений овуляции, овуляторная дисфункция.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Манро М.Г., Бален А.Х., Чо С. Х., Критчли Х.О.Д., Диас И., Ферриани Р., Генри Л., Мокану Э., ван дер Спай З.М.; Комитет FIGO по нарушениям менструального цикла и связанными с ними последствиями для здоровья и Комитет FIGO по репродуктивной медицине, эндокринологии и бесплодию. Нарушения овуляции: классификация Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO). Перевод на русский язык: А.А. Сметник, Г.И. Табеева, Е.И. Ермакова под ред. В.Н. Серова, Л.В. Адамян, А.А. Сметник. *Проблемы репродукции*. 2023;29(1):116–136. <https://doi.org/10.17116/repro202329011116>

\*Данная статья опубликована в журналах: *Fertility and Sterility*<sup>1</sup>, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*<sup>2</sup>, *Human Reproduction*<sup>3</sup>.

\*\*Данные авторы внесли равный вклад в опубликованную работу.

<sup>1</sup>Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, Henry L, Edgar Mocanu, van der Spuy ZM; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovarian Disorders Classification System. *Fertility and Sterility*. 2022;118(4):768-786. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.009>

<sup>2</sup>Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, Henry L, Mocanu E, van der Spuy ZM; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovarian Disorders Classification System. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2022;159(1):1-20. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14331>

<sup>3</sup>Human Reproduction. 2022;37(10):2446-2464 <https://doi.org/10.1093/humrep/deac180>

## The FIGO Ovulatory Disorders Classification System\*

© MG MUNRO<sup>1\*\*</sup>, AH BALEN<sup>2\*\*</sup>, S CHO<sup>3</sup>, HOD CRITCHLEY<sup>4</sup>, I DÍAZ<sup>5</sup>, R FERRIANI<sup>6</sup>, L HENRY<sup>7</sup>, E MOCANU<sup>8</sup>, ZM VAN DER SPUY<sup>9</sup>; FIGO COMMITTEE ON MENSTRUAL DISORDERS AND RELATED HEALTH IMPACTS, AND FIGO COMMITTEE ON REPRODUCTIVE MEDICINE, ENDOCRINOLOGY, AND INFERTILITY. THE FIGO OVULATORY DISORDERS CLASSIFICATION SYSTEM

<sup>1</sup>The University of California, Los Angeles, California, USA

<sup>2</sup>The University of Leeds, Leeds, UK

<sup>3</sup>Yonsei University, Seoul, South Korea

<sup>4</sup>The University of Edinburgh, Edinburgh, UK

<sup>5</sup>Nueva Granada University, Colombia

<sup>6</sup>The University of São Paulo, Brazil

<sup>7</sup>Centre Hospitalier Universitaire Liège, University of Liège, Liège, Belgium

<sup>8</sup>Trinity College, Dublin, Ireland

<sup>9</sup>The University of Cape Town, Cape Town, South Africa

### ABSTRACT

Ovulatory disorders are common causes of amenorrhea, abnormal uterine bleeding and infertility and are frequent manifestations of polycystic ovary syndrome (PCOS). There are many potential causes and contributors to ovulatory dysfunction that challenge clinicians, trainees, educators, and those who perform basic, translational, clinical and epidemiological research. Similarly, therapeutic approaches to ovulatory dysfunction potentially involve a spectrum of lifestyle, psychological, medical and procedural interventions. Collaborative research, effective education and consistent clinical care remain challenged by the absence of a consensus comprehensive system for classification of these disorders. The existing and complex system, attributed to the World Health Organization (WHO), was developed more than three decades ago and did not consider more than 30 years of research into these disorders in addition to technical advances in imaging and endocrinology. This article describes the development of a new classification of ovulatory disorders performed under the aegis of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) and conducted using a rigorously applied Delphi process. The stakeholder organizations and individuals who participated in this process comprised specialty journals, experts at large, national, specialty obstetrical and gynecological societies, and informed lay representatives. After two face-to-face meetings and five Delphi rounds, the result is a three-level multi-tiered system. The system is applied after a preliminary assessment identifies the presence of an ovulatory disorder. The primary level of the system is based on an anatomic model (Hypothalamus, Pituitary, Ovary) that is completed with a separate category for PCOS. This core component of the system is easily remembered using the acronym HyPO-P. Each anatomic category is stratified in the second layer of the system to provide granularity for investigators, clinicians and trainees using the 'GAIN-FIT-PIE' mnemonic (Genetic, Autoimmune, Iatrogenic, Neoplasm; Functional, Infectious and Inflammatory, Trauma and Vascular; Physiological, Idiopathic, Endocrine). The tertiary level allows for specific diagnostic entities. It is anticipated that, if widely adopted, this system will facilitate education, clinical care and the design and interpretation of research in a fashion that better informs progress in this field. Integral to the deployment of this system is a periodic process of reevaluation and appropriate revision, reflecting an improved understanding of this collection of disorders.

**Keywords:** anovulation, ovulatory disorders, ovulatory disorders classification, ovulatory dysfunction.

### TO CITE THIS ARTICLE:

Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, Henry L, Mocanu E, van der Spuy ZM; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2023;29(1):116–136. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro202329011116>

© Коллектив авторов. 2022. Опубликовано издательством Оксфордского университета от имени Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии.

Данная статья находится в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons «С указанием авторства» (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), допускающей неограниченное использование, распространение и воспроизведение статьи на любом носителе при условии надлежащего цитирования оригинальной работы.

Перевод на русский язык: А.А. Сметник, Г.И. Табеева, Е.И. Ермакова под ред. В.Н. Серова, Л.В. Адамян, А.А. Сметник.

\*This article was published in journals: *Fertility and Sterility*<sup>1</sup>, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*<sup>2</sup>, *Human Reproduction*<sup>3</sup>.

\*\*These authors contributed equally to the published work.

<sup>1</sup>Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Diaz I, Ferriani R, Henry L, Edgar Mocanu, van der Spuy ZM; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. *Fertility and Sterility*. 2022;118(4):768–786.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.009>

<sup>2</sup>Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Diaz I, Ferriani R, Henry L, Mocanu E, van der Spuy ZM; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2022;159(1):1–20.

<https://doi.org/10.1002/>

<sup>3</sup>Human Reproduction. 2022;37(10):2446–2464

<https://doi.org/10.1093/humrep/deac180>

## ВВЕДЕНИЕ

Нарушения овуляции часто встречаются у девушек и женщин репродуктивного возраста и связаны с эпизодической или хронической дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (M. Nickеy и A. Valen, 2003; H.J. Teede и соавт., 2018) [1, 2]. Если данные нарушения сопровождаются изменениями менструальной функции или бесплодием, они могут оказывать негативное влияние на качество жизни. Симптомами, связанными с менструациями, могут быть изменение частоты или регулярности менструаций, а также продолжительные или обильные менструальные кровотечения (ОМК) или даже полное отсутствие менструальных кровотечений, называемое аменореей (M.G. Munro и соавт., 2018) [3]. Возможно негативное влияние на репродуктивную функцию, поскольку хроническая ановуляция является частой причиной бесплодия. Несмотря на изученность многих причин и факторов развития нарушений овуляции, все компоненты патогенеза этих из-

менений так и не установлены. Нарушения овуляции часто связаны с первичными эндокринопатиями, новообразованиями, психологическими и психическими отклонениями, а также с применением определенных лекарственных средств. Достаточно эффективные исследования и клиническое ведение нарушений овуляции затруднены из-за отсутствия в использовании всеобъемлющей, структурированной и признанной во многих странах классификации.

Классификация нарушений овуляции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) впервые представлена в 1973 г. (WHO-Scientific-Group, 1973) [4]. Со временем отдельные авторы вносили в классификацию изменения в различных обзорах и книгах, но это не было частью международной практики. Спустя 50 лет о нарушениях овуляции стало известно гораздо больше. В результате Международная федерация акушеров и гинекологов (FIGO) организовала процесс, в ходе которого заинтересованные стороны из разных стран, занимающиеся вопросом нарушений овуляции, разработали новую классификацию,

### Глоссарий терминов, используемых в данной статье

Аномальное маточное кровотечение (АМК)	Кровотечение в репродуктивном возрасте, не связанное с беременностью. Любое изменение стандартной частоты, регулярности, ритма, продолжительности или объема менструальных кровотечений (включая обильное менструальное кровотечение), а также межменструальные кровотечения и внеочередные кровотечения при применении лекарственных средств, предназначенных для подавления менструальной функции
Острое обильное менструальное кровотечение	Эпизод обильного менструального кровотечения, в связи с большим объемом которого требуется неотложная медицинская помощь
Аменорея	Симптом — отсутствие менструального кровотечения у девушки или женщины в репродуктивном возрасте
Ановуляция	Отсутствие овуляции
Хроническое аномальное маточное кровотечение	Симптомы АМК на протяжении большей части последних 6 месяцев
Хроническое нарушение овуляции	Наличие признаков нарушения овуляции на протяжении большей части предыдущих 6 месяцев
Частые менструации	Симптом АМК, продолжительность менструального цикла менее 24 дней
Обильное менструальное кровотечение (ОМК)	Симптом АМК, чрезмерная кровопотеря во время менструации, которая влияет на физические, социальные, эмоциональные и (или) материальные критерии качества жизни женщины
Редкие менструации	Симптом АМК, продолжительность менструального цикла — более 38 дней
Межменструальное кровотечение	Симптом АМК, маточное кровотечение в период между регулярными менструациями
Нерегулярные менструации	Симптом АМК: в возрасте 18—25 лет или 42—45 лет разница между самым коротким и самым длинным менструальными циклами должна составлять до 9 дней, в то время как у лиц в возрасте от 26 лет до 41 года эта разница должна быть до 7 дней
Лютеинизация неовулировавшего фолликула (ЛНФ)	Лютеинизация и другие эндокринные изменения во время секреторной фазы менструального цикла при отсутствии разрыва фолликула (выхода ооцита)
«Лютеиновое внефазное явление» (Luteal out of phase (LOOP) event)	Преждевременная стимуляция формирования фолликула в лютеиновой фазе менструального цикла
Менструальный цикл	Продолжительность периода с первого дня одной менструации до первого дня следующей менструации (в днях)
Овуляция	Выход ооцита (яйцеклетки) из фолликула яичника
Нарушение овуляции	Любое изменение овуляторной функции у небеременных женщин в обычном репродуктивном возрасте
Первичная аменорея	Отсутствие менархе к возрасту 15 лет
Длительное менструальное кровотечение	Симптом АМК, менструальное кровотечение, длительностью более 8 дней
Вторичная аменорея	Отсутствие менструаций в течение более 180 дней у женщины с хотя бы одной наступившей спонтанной менструацией

более подходящую для применения исследователями, врачами и преподавателями в области медицины по всему миру. Разработка классификации началась с формирования Руководящего комитета по вопросам нарушений овуляции (Ovulatory Disorders Steering Committee, ODSC), в его состав вошли члены Комитета FIGO по нарушениям менструального цикла (Committee on Menstrual Disorders, MDC), который в настоящее время называется Комитетом по нарушениям менструального цикла и связанными с ними последствиями для здоровья (Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, MDRHI), и Комитета по репродуктивной медицине, эндокринологии и бесплодию (Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility). Участие комитета MDRHI отражает часто встречающиеся и оказывающие большое влияние нарушения овуляции на характер менструального кровотечения, которое в «Классификации FIGO 2», обозначается как «АМК-О» (см. ниже).

## ПРЕДПОСЫЛКИ И ОБОСНОВАНИЕ

### Формулировка определения нарушений овуляции

У здоровой женщины в репродуктивном возрасте при отсутствии беременности и лактации, а также не использующей гормональные контрацептивы, зрелые ооциты высвобождаются из граафовых пузырьков относительно предсказуемым и циклическим образом. Однако общепринятого определения нарушений овуляции, иногда называемых овуляторной дисфункцией, не существует. Понятие «ановуляция» или «отсутствие овуляции» — это лишь одно из проявлений таких нарушений, и существует целый спектр хронических или эпизодических патологических состояний или обстоятельств, которые нарушают предсказуемый и циклический процесс овуляции. Ранее редкую овуляцию называли «олигоовуляцией», которая обычно, но не всегда, проявляется некоторой комбинацией нечастых и нерегулярных менструаций, как определено в «Классификации АМК FIGO 1» (FIGO не стала применять термин «олигоменорея»). Однако признавая, что многие женщины с нарушениями овуляции имеют менструальный цикл нормальной продолжительности (J.C. Pfiog и соавт., 2015) [5], Американская коллегия акушеров-гинекологов и Американское общество специалистов по вопросам фертильности не дали четкого определения редкой овуляции и не рассматривали это отклонение в своем совместном «Заключении комитета» об обследовании потенциально бесплодной пациентки для специалиста по женскому здоровью (ACOG, 2019) [6].

Более того, несмотря на то, что изредка наблюдающееся отсутствие овуляции является ожидаемым явлением, которое не обязательно способствует развитию бесплодия, это вполне может привести к задержке наступления менструаций и даже ОМК. Та-

кое обстоятельство свидетельствует о необходимости включения эпизодической ановуляции в более широкое комплексное определение дисфункции яичников. Дополнительно можно рассмотреть другие нарушения овуляторной функции, например, лютеинизацию неовулировавшего фолликула (ЛНФ) (S.T. Bashir и соавт., 2018; S. Li и соавт., 2021) [7, 8], при которой не происходит высвобождение зрелого ооцита, и наблюдаются «лютеиновые внефазные (LOOP) явления» (G.E. Hale и соавт., 2009) [9], под которыми понимается преждевременная стимуляция развития фолликулов в лютеиновой фазе менструального цикла. Каждое из этих понятий может быть включено в определение овуляторной дисфункции.

Таким образом, очевидно, что существует потребность как в пересмотре определения «нарушение овуляции», так и в разработке единой классификации, предназначенной для исследований, обучения и медицинской помощи.

### Существующая классификация, ее ценность и ограничения

Первый вариант классификации ВОЗ включал 3 типа овуляторной дисфункции (WHO-Scientific-Group, 1976) [10]. В группу I вошли «женщины с аменореей и с небольшим количеством или отсутствием признаков эндогенной эстрогенной активности, в том числе пациентки со следующими заболеваниями: а) гипогонадотропная недостаточность яичников; б) полный или частичный гипопитуитаризм; в) гипофизарно-гипоталамическая дисфункция». Группа II описана как «Женщины с различными нарушениями менструального цикла (включая аменорею) в сочетании с выраженной эстрогенной активностью (содержание эстрогенов в моче обычно <10 мг/сут), у которых уровень гонадотропинов в моче и сыворотке крови находится в нормальном диапазоне значений или изменяется, и у которых также могут быть достаточно регулярные спонтанные менструальные кровотечения (с интервалом в 24—38 дней), но без овуляции». Группа III описана как «Женщины с первичным угасанием функции яичников (*прим.*: теперь известным как «первичная недостаточность яичников»), связанным с низкой активностью эндогенных эстрогенов и патологически повышенным содержанием гонадотропинов в сыворотке крови и моче». Данная классификация иллюстрирует устаревший метод анализа, принятый в то время.

В 1976 г. опубликована вторая статья, в которой представлен алгоритм определения типа нарушения, основанный на установлении соответствия концентраций пролактина и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови нормальному диапазону значений и получении реакции на прогестагеновую пробу для оценки эстрогенной насыщенности организма (WHO-Scientific-Group, 1976) [10]. Результаты данных анализов использованы для разделения пациенток на 7 групп:

- группа I: гипоталамо-гипофизарная недостаточность;
- группа II: гипоталамо-гипофизарная дисфункция;
- группа III: угасание функции яичников;
- группа IV: врожденные или приобретенные заболевания женской половой системы;
- группа V: гиперпролактинемия с объемным образованием;
- группа VI: гиперпролактинемия без обнаруживаемого объемного образования;
- группа VII: гормонально-неактивные опухоли гипоталамуса/гипофиза (WHO-Scientific-Group, 1976) [10].

За последние 40 лет в различных статьях и учебниках по гинекологии, бесплодию и репродуктивной эндокринологии появились многочисленные описания классификации ВОЗ. Многие авторы модифицировали классификацию без какого-либо научного обсуждения или достижения консенсуса. Интересно, что в клинических рекомендациях Национального института здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания Великобритании (NICE) по исследованию и лечению бесплодия, впервые опубликованных в 2004 г. (NICE, 2013) [11], описаны 3 группы пациенток со ссылкой на Руководство ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодных пар, опубликованное в 1993 г. (P.J. Rowe и соавт., 1993) [12].

Однако данное руководство ВОЗ не содержит какой-либо классификации нарушений овуляции.

Тем не менее классификация NICE (NICE, 2013) [11] включает следующие 3 группы, на которые в настоящее время ссылается большинство авторов:

- группа I: низкое содержание гонадотропинов и эстрадиола;
- группа II: нарушение выработки гонадотропинов и нормальное содержание эстрадиола;
- группа III: высокое содержание гонадотропинов и низкое содержание эстрадиола.

Группа I в данной классификации преимущественно указывает на наличие гипогонадотропного гипогонадизма и гипофизарной недостаточности, но также включает гиперпролактинемия. Причисление к группе II часто означает наличие дисфункции гипоталамуса/гипофиза, и большинство специалистов считает, что в эту группу входят в основном женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) (H.J. Teede и соавт., 2018) [2], в то время как группа III неизменно относится к первичной недостаточности яичников. Однако важно понимать, что на концентрации гормонов не распространяются четкие правила. Например, у пациенток с гипоталамической аменореей, имеющих недостаточную массу тела, уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови обычно снижен, а уровень ФСГ часто находится в пределах нормы (R.E. Frisch, 1987; A.E. Morrison и со-

авт., 2021) [13, 14]. Кроме того, у женщин со СПКЯ уровень ФСГ и ЛГ часто находится в пределах диапазона нормальных значений (A. Balen, 2004) [15]. Более того, ановуляция является лишь одной из крайностей овуляторной дисфункции, которая включает в себя целый спектр проявлений от отдельных эпизодов до хронического нарушения овуляции.

Со времени выпуска первых версий классификации ВОЗ получено немало количество данных о контроле овуляции и патофизиологии нарушений овуляции, к тому же произошел прогресс в технологиях анализов и геномике. Следовательно, существует необходимость в более полной и обновленной классификации.

### **Классификации аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте, разработанные FIGO**

В 2011 г. (M.G. Munro и соавт., 2011) [16] и в 2018 г. (M.G. Munro и соавт., 2018) [3] FIGO опубликовала две классификации, позволяющие дать описание аномального маточного кровотечения (АМК) в репродуктивном возрасте, не связанного с беременностью, в том числе «Классификацию 2» (PALM-COEIN), которая делит на категории причины АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста, в том числе с нарушениями овуляции (АМК-О). Данные классификации разработаны со строгим соблюдением дельфийского метода и при участии международных экспертов и представителей многочисленных заинтересованных организаций различного профиля, включая национальные и специализированные общества и журналы, а также Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США. Процесс разработки классификации также включал изучение доступных баз данных пациентов из популяции с менструациями, и это привело к тому, что на основе научных доказательств заново определены нормальные и отклоняющиеся показатели менструального цикла, которые теперь известны как «Классификация причин АМК FIGO 1» (I.S. Fraser и соавт., 2007 [17, 18], M.G. Munro и соавт., 2018 [3]). Процесс повторяли неоднократно, при этом проводились периодические внесения изменений в варианты классификации, представленные в так называемом «актуализируемом документе». Весь процесс осуществлялся и осуществляется до сих пор при поддержке FIGO и Комитета FIGO по нарушениям менструального цикла, который в 2022 г. получил название «Комитет по нарушениям менструального цикла и связанными с ними последствиями для здоровья».

«Классификация причин АМК FIGO 1» содержит описание нормального и патологического маточного кровотечения у небеременной женщины в репродуктивном возрасте и определение показателей менструации, то есть частоты, регулярности, продолжи-

тельности и предполагаемого объема кровопотери во время менструации, а также кровотечения между менструациями (межменструального кровотечения) и внепланового кровотечения, связанного с применением гормональных контрацептивов (M.G. Munro и соавт., 2018 [3]).

Последнее явление в настоящее время охватывается все чаще используемым термином «изменения менструального кровотечения, индуцированные контрацептивами» (Polis C.B. и соавт., 2018) [19]. Следует отметить, что «Классификация причин АМК FIGO 1» основана на данных исследований с участием женщин в возрасте 18–45 лет, поскольку научные знания, касающиеся девочек-подростков и женщин в позднем репродуктивном возрасте, определены не так четко.

Вторая классификация, «Классификация причин АМК FIGO 2», содержит описание потенциальных причин или факторов появления симптомов АМК, которые разделены на категории в 1-м варианте классификации (M.G. Munro и соавт., 2018 [3]). Итак, классификация включает следующие 9 категорий, объединенных в соответствии с аббревиатурой PALM-COEIN: Polyp (полип; АМК-Р); Adenomyosis (аденомиоз; АМК-А); Leiomyoma (лейомиома; АМК-Л); Malignancy and hyperplasia (злокачественная опухоль и гиперплазия; АМК-М); Coagulopathy (коагулопатия; АМК-С); Ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция; АМК-О); Endometrial disorders (нарушения со стороны эндометрия; АМК-Е); Iatrogenic (ятрогенные, АМК-И); Not otherwise classified (не относятся ни к какой из категорий, АМК-Н). В данном контексте нарушения овуляции (АМК-О) включают в себя ряд изменений нормальной овуляторной функции, начиная от нерегулярной/нечастой овуляции и заканчивая ее отсутствием. До настоящего времени диагностика нарушений овуляции при ведении пациенток с АМК основывалась в основном на подробном менструальном анамнезе для соответствия параметрам «Классификация причин АМК FIGO 1». В редакциях двух классификаций FIGO от 2018 г. дана рекомендация относить методы лечения, которые могут нарушать работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и сопровождаться АМК, к категории «АМК-И» (M.G. Munro и соавт., 2018 [3]). В данной статье представлены обоснование и методология разработки подклассификации АМК-О.

## МЕТОДОЛОГИЯ

Выбранный подход основан на дельфийском методе, предложенном корпорацией RAND и широко используемом для разработки консенсусов, в том числе единых классификаций заболеваний (RAND, 2020) [20]. Две классификации FIGO по АМК в репродуктивном возрасте и подклассификации лейомиом (АМК-Л) и аденомиоза (АМК-А), которые в настоящее время проходят валидацию, бы-

ли разработаны с использованием одного из вариантов данного метода (I.S. Fraser и соавт., 2007; [21], M.G. Munro и соавт., 2011 [22]). Проект представлен на рассмотрение и одобрен Исполнительным директором FIGO, а Консорциум FIGO по вопросам обучения и информационно-просветительской деятельности (Education Communication and Advocacy Consortium, ECAC) утвердил результаты до представления статьи в журнал.

## Руководящий комитет по вопросам нарушений овуляции

Первым шагом стало создание Руководящего комитета по вопросам нарушений овуляции (ODSC), в который вошли члены комитета MDC (теперь MDRH) FIGO и Комитета по репродуктивной медицине, эндокринологии и бесплодию. Председатели каждого из этих комитетов совместно сформировали комитет ODSC, выбрав 8 членов из своих комитетов и 1 специалиста извне, занимающего руководящую должность в Международном союзе специалистов по СПКЯ (Global PCOS Alliance). В результате комитет состоял из 9 специалистов различных специальностей, по 1 представителю от Африки, Азии и Северной Америки и по 2 представителя от Европейского Союза, Великобритании и Южной Америки. В период с июня по декабрь 2020 г. комитет ODSC проводил регулярные заседания для поиска и привлечения заинтересованных в процессе сторон, а также для разработки и проверки процесса достижения консенсуса. Кроме того, в сферу деятельности комитета ODSC также входили проверка и анализ результатов различных раундов процесса, а также разработка и проверка последующих раундов процесса с использованием дельфийского метода.

## Выявление заинтересованных сторон и определение участников

Первостепенной задачей комитета ODSC было выявление и привлечение соответствующих заинтересованных сторон, необходимых для проведения процесса с использованием дельфийского метода. Выбраны следующие категории потенциальных участников:

- 1) национальные общества акушеров и гинекологов;
- 2) узкоспециализированные общества эндокринологов-репродуктологов;
- 3) специализированные (акушерство и гинекология) и узкоспециализированные (репродуктивная эндокринология и бесплодие) журналы;
- 4) признанные эксперты в области нарушений овуляции, не относящиеся к категориям 1–3;
- 5) непрофессиональные организации, интересующиеся темами бесплодия, АМК или СПКЯ.

Для каждой категории создано специальное информационное письмо, содержащее описание оснований проведения процесса и краткое изложение

методологии. Комитет связался с каждым из национальных обществ акушеров и гинекологов по электронной почте, используя записи FIGO о странах-участницах, и пригласил участвовать в процессе, назначив своего представителя. Комитет ODSC выявил ряд узкоспециализированных обществ на 6 континентах и связался с их руководством, чтобы объяснить суть процесса и заручиться их поддержкой. В головные офисы обществ и отдельным участникам направляли информационные письма по электронной почте. В аналогичный процесс вовлекали редакции соответствующих специализированных и узкоспециализированных журналов. Затем, основываясь на личных знаниях специалиста в указанной области и результатах поиска литературы, члены комитета ODSC составили список признанных экспертов, который не включал ранее выделенных представителей национальных обществ, специализированных обществ или журналов. Наконец, комитет ODSC постарался определить непрофессиональные организации, которые могли бы представлять женщин и девочек-подростков с нарушениями овуляции. С данными группами обычно связывались напрямую и при наличии заинтересованности и выполнении каких-либо целенаправленных усилий им отправляли версию письма для непрофессионалов.

### **Достижение консенсуса по дельфийскому методу**

#### *Вводная информация и используемая шкала*

Дельфийский метод разработан корпорацией RAND Corporation как метод определения консенсуса экспертов многих заинтересованных сторон полуанонимным способом, минимизируемым влияние межличностных проблем на результат (RAND, 2020) [20]. Первоначально разработанный для прогнозирования влияния технологий на ведение войны, впоследствии метод стал использоваться в ряде дисциплин, включая здравоохранение. Федерация FIGO и ранее использовала версии дельфийского метода для разработки классификаций причин АМК (I.S. Fraser и соавт., 2007 [17, 18]; M.G. Munro и соавт., 2011 [16, 22]). В целом эти версии аналогичны оригинальной системе RAND, включающей несколько раундов опроса, которые спланированы для проведения в веб-среде или реальности с электронным подсчетом баллов. Члены комитета ODSC не участвовали в процессе с использованием дельфийского метода в качестве участников. Используемая шкала имеет девять уровней (1–9), где «1» — наибольшая степень несогласия с утверждением, «9» — наибольшая степень согласия, а «5» — нейтральность. Баллы в верхней трети шкалы (7, 8 и 9) указывают на «согласие» с утверждением, а в нижней трети (1, 2 и 3) — на «несогласие». В результате остальные баллы (4, 5 и 6) составили категорию «нейтрально», где «4» означает «скорее несогласен», а «6» — «скорее согласен». Минимальным

требованием для соглашения, достигнутого на основе консенсуса, была средняя оценка не менее 7 баллов (оценку с 6,5 по 6,9 баллов округляли до 7) и более чем 15% голосов в категории «несогласие». Противоположным образом для установления «отсутствия соглашения» была средняя оценка 3 балла и ниже (оценку с 3,1 по 3,4 балла округляли до 3) и не более чем 15% в категории «согласие».

Возле каждого утверждения или вопроса в опросе было поле, позволяющее участникам оставлять комментарии в произвольной форме.

#### *Координационная встреча участников*

До начала первого раунда опросов проведено 2 координационные встречи участников, чтобы убедиться, что в базе данных и системах исследования имеется соответствующая контактная информация и что все понимают механизмы проведения опроса. Данные встречи проведены на платформе Zoom (Zoom Video Communications Inc., США). Даты и время встреч выбирали таким образом, чтобы обеспечить комфорт участников, особенно учитывая значительные различия часовых поясов. Условием данных встреч было то, что ответы участников процесса, проводимого по дельфийскому методу, останутся неразглашенными и что все рассылки будут анонимизированными. Кроме того, на встречах демонстрировали функционал системы. Данные мероприятия записаны и загружены на доступный сервер для того, чтобы их просмотрели те, кто не смог присутствовать ни на одной из онлайн-встреч, а также в качестве ресурса для всех участников, желающих ознакомиться с инструкциями в свободное время. Следует отметить, что работу с непрофессиональными организациями планировалось осуществить после того, как лица, связанные с медициной, разработают проект классификации.

#### *Проведение 1-го раунда*

Первый раунд процесса, проводимого по дельфийскому методу, предназначен для определения возраста, пола, местонахождения, опыта участников процесса и представляемых участниками групп, а также для оценки общего мнения с использованием формулировок, подразумевающих ответ «согласен» или «не согласен». Данные формулировки составлены таким образом, чтобы выявлять и измерять мнения относительно клинической значимости нарушений овуляции, необходимости надлежащим образом продуманной классификации и широких категорий, которые должны быть включены в процессе разработки классификации. Проект перечня вопросов создан председателем комитета ODSC, рассмотрен членами комитета на встречах через платформу Zoom, а затем протестирован с помощью онлайн-системы проведения опросов SurveyMonkey (Momentive, Сан-Матео, Калифорния, США).

Итоговая версия вопросов 1-го раунда разослана заинтересованным сторонам по указанным ими адресам электронной почты в онлайн-системе проведения опросов. Председатель комитета ODSC, который также выполнял функции координатора, отслеживал ответы и рассылал электронные письма с напоминаниями с интервалом в 7–10 дней до прекращения поступления ответов.

Затем данные были экспортированы в рабочую книгу Excel (Microsoft Corp, Эверетт, Вашингтон, США), состоящую из электронных таблиц с шаблоном опроса, который автоматически рассчитывал средние значения и процентные доли ответов в категориях «согласен» (7–9), «нейтрально» (4–6) и «не согласен» (1–3). В электронные таблицы включены комментарии участников. Комитет ODSC просмотрел полученные данные и использовал их в качестве основы для разработки второго раунда. Объединенные анонимизированные результаты были отправлены каждому участнику вместе с копией его ответов для сравнения.

#### *Проведение 2-го раунда*

Второй раунд опросов частично спланирован на основе результатов первого раунда. Некоторые «нейтральные» ответы с пороговыми оценками (близкими к 3 или 7) или те, что в основном отличались «выбросами», обдуманы особенно тщательно ввиду того, что изменение формулировки соответствующего вопроса или предоставление достаточно репрезентативных данных могло привести к изменению мнения участников.

Кроме того, повторная постановка вопроса после того, как участники ознакомились с групповыми ответами, могла привести к изменениям в их ответах. Данная информация позволила комитету ODSC подготовить 2-й раунд опроса с исключением пунктов, ответы на которые уже определены. Добавлены пункты с переработанными формулировками или новые вопросы/утверждения, направленные на уточнение и расширение критериев с учетом мнения участников.

Опросники 2-го раунда рассылали только тем участникам, которые ответили на вопросы первого раунда. В данном случае использовали аналогичную онлайн-систему, аналогичный метод рассылки и также отправляли напоминания. Данные извлечены, экспортированы в ту же книгу Excel с шаблонами рабочих листов и проанализированы комитетом ODSC. Участники получили анонимизированное резюме ответов других участников по каждому из пунктов и копию своих ответов для сравнения.

На данном этапе комитет располагал достаточной информацией для разработки проекта классификации, который учитывал и включал элементы, выявленные в ходе первых двух раундов опроса по дельфийскому методу. Проект пересмотрен несколько

раз, но пока не получен вариант, приемлемый для всех членов комитета ODSC.

#### *Проведение 3-го раунда*

В качестве основы для онлайн-встречи заинтересованных сторон создан, протестирован, распространен и проанализирован комитетом ODSC краткий уточняющий опрос третьего раунда, проведенного аналогично первым двум раундам. В 3-й раунд включен проект классификации, в отношении которого участников просили высказать предварительное мнение. Как и в случае с первыми двумя раундами, каждому участнику предоставлена анонимизированная копия результатов предыдущего раунда и копия их ответов для ознакомления перед онлайн-встречей.

#### *Встреча участников*

Все участники из медицинских организаций и комитет ODSC приглашены к участию во встрече заинтересованных сторон, которая проводилась в прямом эфире на платформе Zoom. Представлены общие результаты раундов опроса, включая те пункты, по которым так или иначе не достигнут консенсус. Рассмотрен проект классификации. Участникам предложили вступить в открытое обсуждение проекта, и проведены предварительные опросы с использованием специальной системы на платформе Zoom.

#### *Работа после встречи и проведение 4-го раунда*

После встречи комитет ODSC провел анализ. Впоследствии был проведен краткий опрос 4-го раунда для достижения консенсуса по оставшимся элементам и включения лиц, которые не смогли принять участие в онлайн-встрече.

#### *Проведение раунда для непрофессионалов*

Цель раунда для непрофессионалов заключалась в том, чтобы путем опроса выяснить мнение представителей непрофессиональных организаций о необходимости разработки данной классификации, и получить оценку версии классификации, разработанной экспертами и представителями специализированных организаций. Разработан отдельный опросник, который включал некоторые вопросы/утверждения из раундов для участников-специалистов, представленные в доступной для непрофессиональной аудитории форме. Особое внимание уделялось их мнению о ясности и полезности классификации, вовлекающих медицинских работников и пациентов. Проект опросника раунда для непрофессионалов рассмотрен и отредактирован комитетом ODSC, загружен на платформу SurveyMonkey, протестирован и затем отправлен участникам описанным выше способом, который применили для участников из медицинских организаций. Затем комитет ODSC проверил и проанализировал результаты опроса и учел

полученные мнения при дальнейшем пересмотре классификации, составлении текста статьи и оформлении материалов для непрофессиональной аудитории.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники из медицинских организаций

В общей сложности разослано 88 приглашений национальным обществам акушеров и гинекологов, экспертам широкого профиля и представителям журналов и специализированных обществ, давшим согласие на участие в процессе. В конечном итоге 46 человек — представителей шести континентов ответили и приняли участие 1-м раунде процесса, проводимого по дельфийскому методу; примерно каждый второй из них был из Европы (рис. 1 на цв. вклейке). Распределение участников по возрасту и полу показано на рис. 2 на цв. вклейке. Было 28 (61%) мужчин и 18 (39%) женщин, 59% участников являлись представителями национальных обществ, а 19% — экспертами широкого профиля (рис. 3 на цв. вклейке). Участников спрашивали об их основной профессиональной деятельности: 72% ответили, что являются представителями оказания медицинской помощи,

а остальные участники назвали своей основной деятельностью клинические исследования, преподавание и эпидемиологию. Дополнительная деятельность включала клинические исследования (36% участников) и преподавание (24%). Некоторые участники сообщили о вовлеченности в доклинические исследования, административную и редакторскую деятельность (рис. 4 на цв. вклейке).

### Результаты 1—3-го раундов

Результаты 1-го, 2-го и 3-го раундов представлены в табл. 1—3 соответственно.

В 1-м раунде из 37 пунктов достигнут консенсус по всем, кроме пяти. Участники выказали общее согласие с предложенным определением нарушений овуляции и основаниями для разработки единой классификации, которую можно было бы использовать в исследованиях, преподавании и медицинской помощи. Респонденты не поддержали и не выразили несогласия с утверждением, что «Классификация ВОЗ в ее нынешнем виде удовлетворяет потребность в современной классификации нарушений овуляции». Широкую поддержку получил спектр потенциальных причин нарушений овуляции, за исключением идио-

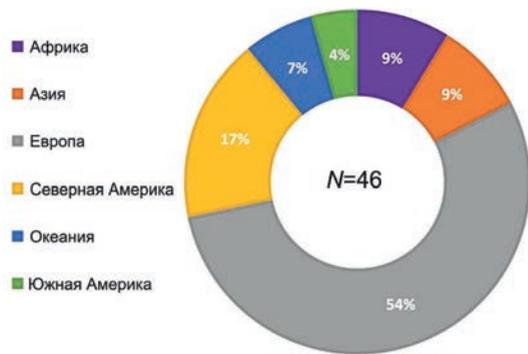
**Таблица 1. Результаты опроса по классификации нарушений овуляции, проведенного с использованием дельфийского метода. 1-й раунд**

**Table 1. Ovulatory Disorders Classification Delphi results. Round 1**

№ вопроса	Утверждение/вопрос 1-го раунда	Средняя оценка (1—9), балл	Не согласен, %	Нейтрально, %	Согласен, %
1—7	Вопросы 1—7 в 1-м раунде опроса отражали демографическую характеристику и не влияли на разработку классификации				
8	Под нарушением овуляции понимается любое изменение нормальной овуляторной функции у небеременных женщин в обычном репродуктивном возрасте?	8,8	0,0	2,2	97,8
9	Нарушения овуляции являются частыми причинами как первичного, так и вторичного бесплодия?	7,8	0,0	0,0	100,0
10	Нарушения овуляции чаще развиваются в первые годы после первой менструации, чем в третье и четвертое десятилетия жизни?	6,8	13,0	15,2	71,7
11	Нарушения овуляции чаще развиваются в годы, непосредственно предшествующие менопаузе?	7,4	6,5	10,9	82,6
12	Нарушения овуляции являются частыми причинами аномальных маточных кровотечений (АМК) у женщин репродуктивного возраста?	7,7	0,0	6,5	93,5
13	Нарушения овуляции могут вызывать целый ряд отклонений в менструальных кровотечениях — от аменореи до нечастых и (или) нерегулярных, и (или) кровотечений различной продолжительности и объема?	8,4	0,0	0,0	100,0
14	Существует множество причин или потенциальных причин возникновения нарушений овуляции?	7,0	0,0	4,3	95,7
15	Многие причины или потенциальные причины возникновения нарушений овуляции изучены недостаточно?	6,6	10,9	28,3	60,9
16	Надлежащим образом разработанная и признанная во многих странах классификация нарушений овуляции помогла бы лечащему персоналу в уходе за пациентками?	8,3	0,0	6,5	93,5
17	Надлежащим образом разработанная и признанная во многих странах классификация нарушений овуляции помогла бы врачам-наставникам в обучении практикантов?	8,4	0,0	4,3	95,7
18	Надлежащим образом разработанная и признанная во многих странах классификация нарушений овуляции могла бы облегчить планирование и интерпретацию результатов исследований, включая, помимо прочего, планирование, интерпретацию и метаанализ клинических исследований?	8,6	0,0	2,2	97,8

К статье *М.Г. Манро и соавт.* «Нарушения овуляции: классификация Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO)»

To the article by *M.G. Munro et al.* “The FIGO Ovulatory Disorders Classification System”

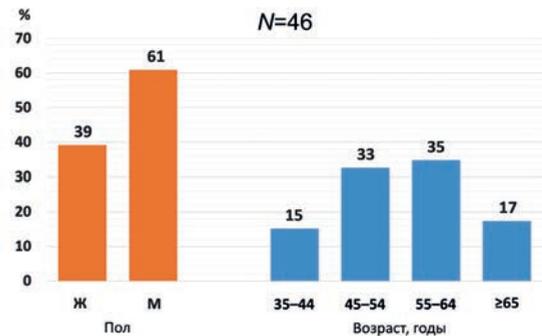


**Рис. 1.** Распределение участников по регионам.

В процессе участвовали представители всех регионов мира, однако европейцы составляли большинство.

**Fig. 1.** Participants by region, displayed as a percentage.

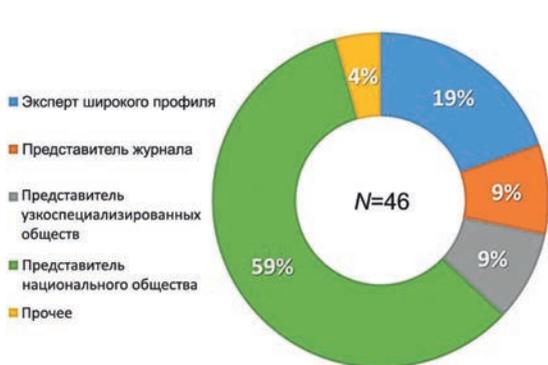
While there was representation from every region, Europeans comprised the majority.



**Рис. 2.** Характеристика участников с распределением по возрасту и полу.

**Fig. 2.** Participants by age and gender.

The proportion of men versus women and the age distribution are displayed.



**Рис. 3.** Распределение участников в зависимости от того, какую заинтересованную сторону они представляют.

Почти 60% участников представляли национальные общества акушеров и гинекологов, 19% были признаны «экспертами широкого профиля» на основании их научного вклада. Представители журналов и узкоспециализированных обществ составляли по 9% от общего числа участников.

**Fig. 3.** Participants by stakeholder representation.

Almost 60% of the participants represented national obstetrical and gynecological societies, while 19% were deemed ‘Experts at large’ based primarily on their contributions to the scientific literature. Journal and subspecialty representatives each comprised 9% of the participant pool.



**Рис. 4.** Профессиональная деятельность участников в их учреждении или организации.

Каждому участнику предложено рассказать о своей основной (слева) и дополнительной (справа) профессиональной деятельности или об их обязанностях в местном учреждении или организации. Из них 72% в основном занимались медицинской помощью, 36% назвали своей дополнительной профессиональной деятельностью клинические исследования, а почти 24% респондентов ответили, что их дополнительная профессиональная деятельность — преподавание.

**Fig. 4.** Participants’ roles in their local institution or organization.

Each participant was asked to reveal their primary (left) and secondary (right) roles or responsibilities in their local institution or organization. Almost three-quarters were primarily involved in clinical care, and there were no individuals who reported that bench research or editorial activity was their primary role. More than one-third saw clinical research as their secondary role, while almost one-quarter reported teaching as their secondary responsibility.



**Классификация нарушений овуляции FIGO (НУРО-Р)**



**Рис. 5.** Схема классификации нарушений овуляции FIGO.

После того, как у пациентки диагностировано нарушение овуляции, основным или первым уровнем классификации является отнесение его к нарушениям I, II или III типа в соответствии с его предполагаемым первичным источником, — гипоталамусом, гипофизом или яичниками. СПКЯ относится к категории IV типа, и для отнесения к этой категории следует использовать критерии, предложенные ВОЗ. На втором уровне каждая анатомическая категория (типы I—III) стратифицируется по известному или предполагаемому механизму развития нарушения в соответствии с аббревиатурой GAIN-FIT-PIE. GAIN-FIT-PIE — генетические, аутоиммунные, ятрогенные, новообразование; функциональные, инфекционные и воспалительные, травмы и сосудистые; физиологические, идиопатические, эндокринные (Genetic, Autoimmune, Iatrogenic, Neoplasm; Functional, Infectious and Inflammatory, Trauma and Vascular; Physiological, Idiopathic, Endocrine); СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения. FIGO — Международная федерация акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics).

**Fig. 5.** Graphical depiction of the proposed FIGO Ovulatory Disorders Classification System.

After the individual is diagnosed with an ovulatory disorder, the core or first level of the system is the allocation to type I, II or III disorders according to their presumed primary source: hypothalamus, pituitary gland or ovary, respectively. PCOS comprises the type IV category and the criteria proposed by WHO are to be used to determine this categorization. The second level stratifies each anatomic category (types I—III) into the known or presumed mechanism according to the ‘GAIN-FIT-PIE’ mnemonic as appropriate and applicable. FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; GAIN-FIT-PIE, Genetic, Autoimmune, Iatrogenic, Neoplasm; Functional, Infectious and Inflammatory, Trauma and Vascular; Physiological, Idiopathic, Endocrine; PCOS, polycystic ovary syndrome; WHO, World Health Organization.



**Рис. 6.** Нарушения овуляции варьируют от эпизодического отсутствия овуляции до хронической ановуляции.

Обычно, но не всегда данные нарушения проявляются в отклонениях показателей менструации, то есть частоты, регулярности, продолжительности и объема кровотечений, а хроническая ановуляция может проявиться в виде аменореи. Очевидно, что лютеинизация неовулировавшего фолликула и «лютеиновое внефазное явление» (LOOP-явление) относятся к данному ряду отклонений и происходят с различной частотой.

**Fig. 6.** Disorders of ovulation exist on a spectrum that ranges from occasional failure to ovulate to chronic anovulation.

Typically, but not always these disorders manifest abnormalities in menstrual parameters, such as frequency, regularity, duration and volume of bleeding, and, in the case of chronic anovulation with amenorrhea. It is apparent that the luteinized unruptured follicle (LUF) and luteal out of phase (LOOP) disorders exist on a similar spectrum of varying frequency.

## Окончание табл. 1

## End of table 1.

№ вопроса	Утверждение/вопрос 1-го раунда	Средняя оценка (1—9), балл	Не согласен, %	Нейтрально, %	Согласен, %
19	Надлежащим образом разработанная и признанная во многих странах классификация нарушений овуляции могла бы облегчить планирование и интерпретацию результатов исследований, включая, помимо прочего, разработку и интерпретацию эпидемиологических исследований?	8,5	0,0	2,2	97,8
20	Я знаком(а) с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), используемой для диагностики нарушений овуляции	7,7	4,3	10,9	84,8
21	Классификация ВОЗ в ее нынешнем виде отвечает требованиям, предъявляемым к современной классификации нарушений овуляции	5,7	13,0	47,8	39,1
22	Нарушения овуляции могут быть вызваны лекарственными препаратами на основе половых гормонов	7,6	4,5	6,8	88,6
23	Нарушения овуляции могут быть вызваны лекарственными препаратами НЕ на основе половых гормонов	7,7	2,3	6,8	90,9
24	Нарушения овуляции могут быть вызваны лекарственными препаратами, которые влияют на метаболизм дофамина	7,8	0,0	9,1	90,9
25	Нарушения овуляции могут быть вызваны эндокринопатиями, связанными с функцией гипоталамуса, щитовидной железы, гипофиза и надпочечников	8,7	0,0	0,0	100,0
26	Нарушения овуляции могут быть вызваны психологическим стрессом	8,7	0,0	0,0	100,0
27	Нарушения овуляции могут быть вызваны тренировками или чрезмерными физическими нагрузками	8,3	2,3	2,3	95,5
28	Нарушения овуляции могут быть вызваны факторами, связанными с повышением индекса массы тела (ИМТ)	8,5	0,0	2,3	97,7
29	Нарушения овуляции могут быть вызваны факторами, связанными с понижением ИМТ	8,4	0,0	4,5	95,5
30	Нарушения овуляции могут быть вызваны факторами, связанными с быстрыми изменениями ИМТ	8,3	2,3	2,3	95,5
31	Нарушения овуляции могут быть вызваны факторами, связанными с расстройствами пищевого поведения	8,3	2,9	2,9	94,1
32	Нарушения овуляции могут быть вызваны синдромом поликистозных яичников (СПКЯ)	8,8	0,0	0,0	100,0
33	Я знаком(а) с понятием «лютеиновое внефазное явление» (LOOP-явление)	5,9	22,7	25,0	52,3
34	LOOP-явление следует рассматривать как отдельный тип нарушения овуляции	6,2	4,5	50,0	45,5
35	Я знаком(-а) с понятием «лютеинизация неовулировавшего фолликула» (ЛНФ)	7,8	2,3	0,0	97,7
36	ЛНФ следует рассматривать как отдельный тип нарушения овуляции	6,5	6,8	36,4	56,8
37	Во многих случаях причину нарушения овуляции нельзя установить	6,4	20,5	15,9	63,6
38	Нарушения овуляции могут быть единичными (происходить однократно или время от времени) или хроническими (происходить часто)	8,1	0,0	0,0	100,0
39	В нашей системе здравоохранения анализы сыворотки крови на гонадотропины доступны всем, кто получает медицинскую помощь по поводу АМК или бесплодия	8,0	4,5	6,8	88,6
40	В нашей системе здравоохранения анализы сыворотки крови на эстрадиол доступны всем, кто получает медицинскую помощь по поводу АМК или бесплодия	7,9	6,8	6,8	86,4
41	В нашей системе здравоохранения анализы сыворотки крови на андрогены доступны всем, кто получает медицинскую помощь по поводу АМК или бесплодия	7,8	6,8	6,8	86,4
42	В нашей системе здравоохранения анализы сыворотки крови на антимюллеров гормон доступны всем, кто получает медицинскую помощь по поводу АМК или бесплодия	6,6	15,9	22,7	61,4
43	В нашей системе здравоохранения анализы сыворотки крови на пролактин доступны всем, кто получает медицинскую помощь по поводу АМК или бесплодия	8,0	4,5	6,8	88,6
44	В нашей системе здравоохранения трансвагинальное ультразвуковое исследование доступно всем, кто получает медицинскую помощь по поводу АМК или бесплодия	8,1	4,5	4,5	90,9

*Примечание.* Учтено мнение 88 приглашенных и 46 участвовавших в исследовании специалистов. Вопросы 1—7 данного раунда предназначены для определения демографической характеристики когорты. Вопросы 8—44 разработаны для изучения необходимости и полезности классификации нарушений овуляции. Для установления согласия требовалась средняя оценка 7 (выделено светло-серым цветом) и менее чем 15% несогласных с утверждением. В данном раунде достигнуто согласие по всем вопросам, кроме вопросов 21, 33, 34, 37 и 42, которые в таблице выделены темно-серым цветом. По вопросу 42 консенсус не достигнут, поскольку >15% (выделено темно-серым цветом в черной рамке) не согласились с утверждением.

**Таблица 2. Результаты опроса по классификации нарушений овуляции, проведенного с использованием дельфийского метода. 2-й раунд**

**Table 2. Ovulatory Disorders Classification Delphi results. Round 2**

№ вопроса	Вопрос/утверждение 2-го раунда	Средняя оценка (1–9), балл	Не согласен, %	Нейтрально, %	Согласен, %
1	Классификация нарушений овуляции, основанная на анатомическом разделении (например, гипоталамические, гипофизарные и овариальные нарушения), была бы приемлемой для меня	7,3	7,3	7,3	85,4
2	Классификация нарушений овуляции, основанная на анатомическом разделении (например, гипоталамические, гипофизарные и овариальные нарушения), была бы приемлемой для меня при условии отдельной категории для СПКЯ	7,1	4,9	24,4	70,7
3	В 1-м раунде достигнут консенсус в отношении того, что «Под нарушением овуляции понимается любое изменение нормальной овуляторной функции у небеременных женщин в обычном репродуктивном возрасте». Мы не уточняли разницу между хроническими и единичными нарушениями овуляции. Если не приводить конкретные определения, согласны ли Вы со следующим утверждением: «Нарушения овуляции могут быть единичными, периодическими или хроническими»?	7,5	0,0	17,1	82,9
4	В классификацию следует включить генетические причины гипоталамических нарушений — синдром Каллмана и другие генные мутации	8,2	2,4	0,0	97,6
5	К ятрогенным причинам нарушений овуляции, которые следует учитывать, относятся причины, связанные с хирургическим вмешательством и облучением	8,0	4,9	0,0	95,1
6	Новообразования гипофиза, к которым относятся пролактиномы, следует рассматривать как причины или факторы развития нарушений овуляции	8,2	0,0	2,4	97,6
7	Для определения СПКЯ следует использовать Роттердамские критерии	6,7	22,0	12,2	65,9
8	В классификацию следует включить генетические причины гипофизарных нарушений — полиморфизмы рецепторов ФСГ и ЛГ и другие генные мутации	7,2	2,4	22,0	75,6
9	В классификацию следует включить генетические причины недостаточности яичников — синдром Тернера, а также другие причины дисгенезии гонад	8,0	2,4	4,9	92,7
10	В классификацию следует включить аутоиммунные причины недостаточности яичников	7,9	2,4	7,3	90,2
11	Ятрогенные причины недостаточности яичников включают цитотоксическую химиотерапию, лучевую терапию и травмы в результате хирургического вмешательства	8,0	4,9	2,4	92,7
12	Возможными ятрогенными причинами нарушений овуляции следует считать осложнения эмболизации маточных артерий	7,4	2,4	19,5	78,0
13	В качестве возможных причин нарушений овуляции следует рассматривать новообразования яичника	6,0	17,1	34,1	48,8
14	Лютеинизацию неовулировавшего фолликула следует рассматривать как причину/тип нарушения овуляции	6,5	9,8	31,7	58,5
15	В качестве причин нарушения овуляции следует рассматривать бактериальные и вирусные инфекции	4,8	36,6	36,6	26,8
16	Согласны ли Вы с тем, что общий термин «функциональные» может быть подкатегорией гипоталамических нарушений, которая включает причины нарушений овуляции, связанные со стрессом, физическими упражнениями и избыточной массой тела?	7,4	9,8	2,4	87,8
17	Согласны ли Вы с тем, что общий термин «инфекционные и воспалительные» может быть подкатегорией, например, гипоталамических, гипофизарных и овариальных причин, к которым относятся бактериальные, вирусные и другие воспалительные заболевания, вызывающие нарушения овуляции или способствующие их развитию?	5,8	29,3	26,8	43,9
18	Согласны ли Вы с тем, что общий термин «физиологические» может быть использован для описания причин «нарушений овуляции», связанных с беременностью и грудным вскармливанием?	7,2	9,8	9,8	80,5
19	Согласны ли Вы с тем, что отсутствие резкого повышения уровня ЛГ является «функциональной» причиной нарушений овуляции, возникающей в гипофизе?	6,3	7,3	36,6	56,1
20	Мы считаем, что необходима категория, объединяющая травмы, не связанные с хирургическим вмешательством, и причины, связанные с сосудами (например, инсульт и синдром Шихана). Поддерживаете ли вы выделение категории причин под названием «травматические и сосудистые»?	7,0	4,9	22,0	73,2

## Окончание табл. 2

## End of table 2.

№ вопроса	Вопрос/утверждение 2-го раунда	Средняя оценка (1—9), балл	Не согласен, %	Нейтрально, %	Согласен, %
21	Данный вопрос касается феномена «лютеиновое внефазное явление», которое характеризуется преждевременной стимуляцией развития новых фолликулов в лютеиновой фазе, что приводит к крайне высокому уровню эстрадиола (E2) и часто к крайне тяжелому кровотечению. Согласны ли Вы с тем, что данное отклонение можно охарактеризовать как «функциональное» нарушение со стороны яичников?	6,2	14,6	26,8	58,5
22	Согласны ли Вы с тем, что менопаузу можно рассматривать как физиологическую причину развития нарушений овуляции?	7,2	14,6	4,9	80,5

*Примечание.* В данном раунде заполнения опросника учтено мнение 46 приглашенных специалистов и 41 участника исследования. Консенсус (выделено светло-серым цветом) достигнут по утверждениям 1—6, 8—12, 14, 16, 18, 20, 22. Остальные утверждения классифицированы как нейтральные (выделено темно-серым цветом), поскольку несогласия с ними не было. СПКЯ — синдром поликистозных яичников.

## Таблица 3. Результаты опроса по классификации нарушений овуляции, проведенного с использованием дельфийского метода. 3-й раунд

Table 3. Ovulatory Disorders Classification Delphi results. Round 3

№ вопроса	Вопросы 3-го раунда	Средняя оценка (1—9), балл	Не согласен, %	Нейтрально, %	Согласен, %
1	Как доброкачественные, так и злокачественные новообразования яичника, в том числе те, которые могут продуцировать половые гормоны (например, гранулезоклеточные опухоли), следует рассматривать как возможные причины нарушений овуляции?	6,4	21,1	10,5	68,4
2	Бактериальные (например, туберкулез) и вирусные (например, эпидемический паротит) инфекции могут влиять на некоторые аспекты гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и должны рассматриваться как потенциальные причины нарушений овуляции?	6,1	21,1	28,9	50,0
3	Согласны ли Вы с тем, что в дополнение к инфекциям существуют воспалительные заболевания, например, саркоидоз, которые не являются инфекционными, но могут вызывать нарушения овуляции или способствовать им?	6,3	10,5	23,7	65,8
4	Данный вопрос касается LOOP-явлений: воспользуйтесь ссылкой на фундаментальную работу Hale G.E. и соавт. (2009) [9]. Данное отклонение требует дополнительного изучения, но, по-видимому, оно заключается в стимуляции новых фолликулов в лютеиновой фазе, что приводит к крайне высокому уровню E2 и сопровождается крайне тяжелым менструальным кровотечением. Их значение в развитии бесплодия не изучалось. Согласны ли Вы с тем, что данное отклонение можно охарактеризовать как «функциональное» нарушение со стороны яичников?	6,8	10,5	7,9	81,6
5	Согласны ли Вы с тем, что факторы возникновения явлений, ведущих к наступлению менопаузы, можно рассматривать как физиологическую причину нарушений овуляции?	6,8	13,2	5,3	81,6

*Примечание.* Данный опрос был последним перед онлайн-встречей. Учтено мнение в общей сложности 46 приглашенных и 38 участвовавших в исследовании специалистов. Утверждения 4 и 5 соответствуют критериям достижения консенсуса (выделено светло-серым цветом); по утверждениям 1—3 консенсуса достичь не удалось (выделено темно-серым цветом), но несогласия не было (средняя оценка  $\leq 3,4$  балла).

патических механизмов развития и LOOP-явлений (G.E. Hale и соавт., 2009) [9].

Комитет ODSC получил данные результаты, разработал и протестировал опросник 2-го раунда процесса, проводимого по дельфийскому методу, и выслал его 46 респондентам первого раунда. В опросе принял участие 41 респондент, результаты опроса по 22 пунктам представлены в табл. 2. Результаты 2-го раунда свидетельствовали о том, что, возмож-

но, будет поддержана классификация, основанная на анатомическом аспекте (гипоталамус, гипофиз, яичники), с отдельной категорией для СПКЯ. Данная концепция получила общую поддержку, средняя оценка составила 7,1 балла. Целью заполнения опросника также было изучение мнения относительно разграничения хронических нарушений овуляции от изолированных или периодических, и данная концепция получила единогласную поддержку со сред-

**Таблица 4. Результаты опроса по классификации нарушений овуляции, проведенного с использованием дельфийского метода. 4-й раунд****Table 4. Ovulatory Disorders Classification Delphi results. Round 4**

№ вопроса	Вопросы 4-го раунда	Средняя оценка (1–9), балл	Не согласен, %	Нейтрально, %	Согласен, %
1	Должна быть категория как для доброкачественных, так и для злокачественных новообразований яичника, в том числе для тех, которые могут продуцировать половые гормоны (например, гранулезоклеточные опухоли), поскольку они являются возможными причинами нарушений овуляции?	7,1	7,7	12,8	79,5
2	Должна быть категория для бактериальных (например, туберкулез) и вирусных (например, эпидемический паротит) инфекций, поскольку в некоторых случаях они могут влиять на некоторые аспекты гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и служить потенциальными причинами нарушений овуляции?	6,3	17,9	17,9	64,1
3	Должна быть категория как для воспалительных заболеваний (например, саркоидоз), которые не являются инфекционными, но могут вызывать нарушения овуляции или способствовать им?	6,4	12,8	25,6	61,5
4	Как Вы оцениваете следующее утверждение, понимая, что в случае его принятия классификация будет подвергаться периодическому пересмотру и соответствующему изменению: «Я поддерживаю принятие предложенной FIGO классификации нарушений овуляции»?	8,0	2,6	2,6	94,9

*Примечание.* За онлайн-встречей последовал 4-й раунд опроса по дельфийскому методу. Было 46 приглашенных и 39 участвовавших в исследовании специалистов. Для установления согласия требовалась средняя оценка 7 (выделено светло-серым цветом) и менее чем 15% несогласных с утверждением. Участники выразили активную поддержку проекта классификации, хотя не было консенсуса (выделено темно-серым цветом) в отношении инфекций и воспалительных заболеваний как факторов, способствующих возникновению и развитию нарушений овуляции. В настоящее время достигнут консенсус в отношении новообразований яичника как потенциальной причины нарушений овуляции.

ней оценкой 7,5 балла, и ни один респондент не выразил несогласия. Следует отметить, что не достигнут консенсус по вопросу использования Роттердамских критериев (ESHRE/ASRM, 2004) [23] для определения СПКЯ, поскольку 22,0% были не согласны, несмотря на среднюю общую оценку 6,7 балла. Второй раунд также предназначен для уточнения некоторых пунктов из первого раунда и уточнения концепций, касающихся патогенеза нарушений овуляции.

Не удалось получить единое мнение относительно роли новообразований яичника, бактериальных и вирусных инфекций, а также концепции инфекционных или воспалительных причин в целом. Не было единого мнения о роли отсутствия резкого повышения уровня ЛГ и LOOP-явлений. «Менопауза» как причина болезни получила соответствующую среднюю оценку, достаточную для подтверждения согласия, однако 15% респондентов не согласились с этим утверждением, что не позволило достичь консенсуса.

На основании полученных данных комитет ODSC разработал проект классификации, основанной на анатомическом аспекте и включающей отдельный компонент для СПКЯ. После этого в качестве основы для онлайн-встречи участников процесса, проводимого по дельфийскому методу, разработан, протестирован и разослан опросник

3-го раунда из 5 пунктов. В рассылку включены описание и оценка LOOP-явлений, данные о потенциальной роли новообразований яичника и инфекционных или воспалительных заболеваний в патогенезе овуляторной дисфункции.

Внесены изменения в соответствующие пункты. Результаты, полученные от 38 респондентов, представлены в **табл. 3**. В настоящее время достигнут консенсус в отношении включения в классификацию менопаузы и LOOP-явлений, но отсутствует согласие в отношении роли новообразований яичника и инфекционных или других воспалительных заболеваний в генезе овуляторной дисфункции.

#### Результаты онлайн-встречи

Для онлайн-встречи комитет ODSC распространил проект классификации и рабочую книгу Excel, содержащую сводку результатов трех раундов и описание того, как элементы, по которым достигнут консенсус, интегрированы в проект. Онлайн-встреча состоялась 25 августа 2021 г. с использованием видеоплатформы Zoom. На встрече планировалось рассмотреть основания для проведения процесса и результаты 3 раундов опроса по дельфийскому методу, при этом обобщить вопросы, по которым удалось достичь согласия, и акцентировать внимание на тех немногих моментах, по которым это не уда-

**Таблица 5. Результаты опроса по классификации нарушений овуляции, проведенного с использованием дельфийского метода. Раунд для непрофессионалов****Table 5. Ovulatory Disorders Classification Delphi results. Lay round**

№ вопроса	Утверждения/вопросы раунда для непрофессионалов	Средняя оценка (1–9), балл	Не согласен, %	Нейтрально, %	Согласен, %
1–3	Вопросы 1–3 отражали демографическую характеристику				
4	Под нарушением овуляции понимается любое изменение нормальной овуляторной функции у небеременных женщин в обычном репродуктивном возрасте (период с даты первой менструации до наступления менопаузы)?	7,2	10,0	10,0	80,0
5	Нарушения овуляции являются частыми причинами бесплодия (неспособности к самопроизвольному зачатию, как правило, в течение более 12 месяцев)?	6,8	10,0	20,0	70,0
6	Нарушения овуляции являются частыми причинами аномальных менструальных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Это означает некоторое отклонение в частоте, регулярности, продолжительности, объеме менструаций или их отсутствие?	5,8	10,0	50,0	40,0
7	Существует множество различных причин или потенциальных причин нарушений овуляции, и часто причина остается неизвестной?	6,3	10,0	30,0	60,0
8	Многие причины или потенциальные причины нарушений овуляции не совсем понятны девушкам и женщинам?	8,5	0,0	0,0	100,0
9	Надлежащим образом разработанная классификация нарушений овуляции была бы полезна для облегчения взаимодействия между женщинами/пациентками и медицинскими работниками?	7,7	0,0	10,0	90,0
10	Надлежащим образом разработанная классификация нарушений овуляции должна улучшить планирование и интерпретацию результатов исследований?	7,5	0,0	10,0	90,0
11	Представленная классификация кажется понятной и представляет собой основу, с помощью которой непрофессионалы смогут получить представление о возможных причинах нарушений овуляции?	4,9	44,0	22,2	33,3

*Примечание.* Были 11 приглашенных и 10 участвовавших в исследовании лиц. Пункты 1–3 касались демографических характеристик. Для установления согласия требовалась средняя оценка 7 (выделено светло-серым цветом) и менее чем 15% несогласных с утверждением. Отсутствовал консенсус (выделено темно-серым цветом) относительно потенциальной роли нарушений овуляции в причине аномальных маточных кровотечений, а также относительно того, что некоторые причины нарушений овуляции могут быть неизвестны. Представленная классификация подверглась критике, средняя оценка составила 4,9 балла; 44% не согласились с предложенной на тот момент версией классификации ввиду использования формулировок, непонятных для непрофессиональной аудитории. Данные ответы получены до внесения изменений в графическое представление классификации и разработки брошюры для пациентов.

**Таблица 6. Замечания, полученные в раунде для непрофессионалов (Комментарии к рис. 5)****Table 6. Lay round comments**

Профессиональная терминология понятна не всем
Непрофессиональная аудитория не понимает медицинского жаргона
Сбивает с толку то, что СПКЯ находится в левой колонке, если он не связан ни с одним из понятий в правой колонке
Как непрофессионал, работающий в группе защиты интересов пациентов, я могу понять представленную классификацию
Следует добавить, что представляют собой данные 2 колонки, анатомическую область/расположение (?), возможные причины, связанные с анатомическим расположением. Кроме того, визуально было бы более понятно, какая категория из правой колонки относится к какой категории из левой?
Если СПКЯ является исключением, тогда трудно понять, почему он указан в данной колонке (если уже есть категория «Овариальные»)?
Рисунок сам по себе не очень понятен. Он был бы более понятен, если бы ему предшествовало объяснение
Если СПКЯ не связан с анатомией, а представлен самостоятельно и имеет особые причины, возможно, было бы лучше отделить его от остальной части рисунка, поскольку на первый взгляд кажется, что причины, указанные справа, также являются причинами СПКЯ
Что касается структуры, то непонятно, почему причины сгруппированы в 3 группы? Относятся ли эти группы к каждому типу нарушений — гипоталамических, гипофизарных и овариальных? Похоже, что каждая группа — это группа причин для каждого «органа». Не совсем понятно, что вы планировали продемонстрировать

*Примечание.* Это комментарии, относящиеся к первоначальному графическому представлению классификации. Изменения в данном представлении внесены без коррекции фактического содержания или проекта классификации. СПКЯ — синдром поликистозных яичников.

лось. В общей сложности 22 респондента смогли присутствовать на встрече, поэтому не удалось провести официальный опрос всех участников. Тем не менее на основании результатов электронного опроса, проведенного во время встречи, получены убедительные доказательства поддержки разрабатываемой классификации. Предметом 4-го раунда являлся формальный процесс.

#### Результаты 4-го раунда

В данном раунде комитет ODSC запросил мнения участников о проекте классификации и попытался решить некоторые из оставшихся вопросов, в отношении которых сохранялось отсутствие консенсуса. В опросе 4-го раунда, состоящем из 4 пунктов, приняли участие 39 респондентов. Результаты приведены в **табл. 4**. Представленную классификацию поддержали 95% респондентов (средняя оценка 8 баллов), несогласие выразили только 2,6%. В ходе 4-го раунда также достигнуто соглашение о том, что должна существовать категория для новообразований яичника.

Более 60% поддержали идею о воспалительных или инфекционных механизмах развития нарушений, однако данные пункты не выдержали проверку соответствия установленным критериям достижения консенсуса. Высказано несколько ценных замечаний по поводу конкретного графического представления классификации, которые будут рассмотрены в дальнейшем при описании результатов раунда для непрофессионалов.

#### Результаты раунда для непрофессионалов

Раунд для непрофессионалов, как и планировалось, проведен после обсуждения классификации экспертами и представителями обществ и журналов, а также после разработки проекта классификации нарушений овуляции FIGO. Результаты опроса из 11 пунктов, разосланного 17 участникам, можно увидеть в **табл. 5**. Пункты 1–3 отражали демографические данные участников: все 10 респондентов являлись женщинами, представляли организации из Африки, Европы и Северной Америки, их возраст варьировал от 25 до 54 лет.

Все респонденты согласились с определением нарушений овуляции и их потенциальной роли в генезе бесплодия. Однако единого мнения о вкладе нарушений овуляции в симптомы АМК не было. Несмотря на согласие с тем, что девушки и женщины часто не понимают причин нарушений овуляции, респонденты сомневались относительно причин, неизвестных лечащим врачам и другим медицинским специалистам. Достигнут явный консенсус в том, что хорошо продуманная классификация нарушений овуляции улучшит планирование и интерпретацию результатов исследований и облегчит общение между пациентами и лечащими врачами.

Тем не менее проект классификации поддержали не все респонденты, средняя оценка составляла 4,9 балла, и только 33% участников согласились с тем, что классификация «понятна» и может представлять собой «основу, с помощью которой непрофессионалы» смогут «получить представление о возможных причинах нарушений овуляции».

Замечания респондентов были информативными (**табл. 6**) и в некоторых случаях совпадали с замечаниями других участников. Учитывая данные замечания, комитет ODSC изменил графическое представление классификации без изменения содержания, разместив панель СПКЯ в нижней части, что позволило использовать аббревиатуру НуРО-Р. Кроме того, разработана версия основных элементов классификации для непрофессионалов с использованием простых формулировок, которые тем не менее сопоставимы с версией для медицинских работников (см. Дополнительные данные). Данная версия выслана непрофессиональным участникам, и их замечания в большинстве случаев повлияли на конечный вариант текста и графическое содержание.

#### Предлагаемая классификация НуРО-Р

##### Обоснование и разработка

Классификация разработана в соответствии с результатами, полученными при использовании дельфийского метода (см. Дополнительные данные). Участники процесса поддержали внедрение классификации, в которой причины нарушений овуляции объединены по анатомическому принципу, что является логическим продолжением принятой ранее классификации ВОЗ, но является более точной и доступной, чем классификация, основанная главным образом на результатах определения уровня гормонов.

Поэтому признано целесообразным разработать данную классификацию в соответствии с уровнями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, как это отражено во 2-м раунде опроса по дельфийскому методу (**табл. 2**, вопрос 1). Разработчики посчитали, что необходимо разрешить выделять любой элемент, который способствует или может способствовать изменению функции органа таким образом, что это делает вклад в развитие овуляторной дисфункции, будь то в связи с демонстрируемыми гистопатологическими процессами, отклонениями лабораторных анализов, ятрогенными механизмами или даже функциональными нарушениями без измеримых лабораторных показателей. Однако признано, что важной причиной нарушений овуляции является СПКЯ, поскольку им болеют 8–13% женщин репродуктивного возраста (ESHRE Carpi Workshop Group, 2012) [24]. Это сложное и гетерогенное заболевание, для диагностики, исследования и лечения которого разработаны международные клинические рекомендации (BC Fauser и соавт.,

2012 [25]; A.H. Valen и соавт., 2016 [26]; H.J. Teede и соавт., 2018 [2]), и генез которого не может быть ограничен яичниками. Таким образом, решено отнести СПКЯ к отдельному классу, не согласующемуся с категоризацией по анатомическому принципу, и это решение поддержано респондентами во 2-м раунде опроса с использованием дельфийского метода (табл. 2, вопрос 2).

Таким образом, предлагаемая классификация FIGO теперь включает нарушения овуляции, разделенные на 4 следующих типа: **Тип I: Hypothalamus (гипоталамические); тип II: Pituitary (гипофизарные); тип III: овариальные (Ovary); тип IV: СПКЯ (PCOS) (рис. 5).** Классификацию можно обозначить акронимом NuPO-P, где P (СПКЯ (PCOS)) отделена от трех других категорий, поскольку она затрагивает не одну анатомическую область. Новая классификация является достаточно полезной в практической работе и далее включает второй уровень, или подклассификацию для каждого из трех элементов, определенных по анатомическому принципу, а также отдельные патофизиологические категории. Их можно запомнить, используя аббревиатуру GAIN-FIT-PIE (см. рис. 5). Подробное описание каждой известной или предполагаемой причины овуляторной дисфункции не входит в задачи настоящей статьи. Тем не менее в новой классификации представлены ссылки на некоторые из многих включенных в нее заболеваний (см. Дополнительные данные).

### Использование классификации нарушений овуляции FIGO

#### Применение в медицинской практике

##### Выявление лиц с нарушениями овуляции

Новая классификация предназначена для лечащего персонала, преподавателей и исследователей, в том числе для тех, кто занимается фундаментальными, трансляционными, клиническими и эпидемиологическими исследованиями. В зависимости от аудитории преподаватели могут сосредоточиться только на четырех основных категориях или добавить более подробные сведения из второй стратифицированной классификации GAIN-FIT-PIE.

Для применения классификации врачом у пациентки должно быть выявлено наличие нарушения овуляции. Несколько клинических «отправных точек» базируются на подозрении или имеющихся доказательствах наличия нарушения овуляции, причем нарушения могут быть самыми разными, от задержки наступления менархе, нечастых или нерегулярных менструаций вплоть до обращения пациентки с первичным или вторичным бесплодием, гирсутизмом или другими симптомами и отклонениями, связанными с СПКЯ. Термин «нарушение овуляции» не является синонимом термина «ановуляция». Правильнее считать, что нарушения овуляции существу-

ют в диапазоне от эпизодических до хронических (рис. 6). Пациентка может обратиться к специалисту с постоянной проблемой или единичным эпизодом, когда цикл без овуляции проявился отсроченным началом ОМК.

Женщины, особенно позднего репродуктивного возраста, могут иметь регулярные прогнозируемые менструальные циклы нормальной продолжительности, но при этом испытывать ОМК, поскольку развитие фолликулов в лютеиновой фазе способствует повышению предменструального уровня эстрадиола. Это процесс, известный как LOOP-явление (G.E. Hale и соавт., 2009 [9]).

Пациентки с первичной аменореей заслуживают особого внимания, но рассмотрение данных, касающихся изучения их состояния, не входит в задачи настоящей статьи. Однако можно отметить, что, как правило, о первичной аменорее говорят в случае отсутствия менархе к наступлению 14 лет и вторичных половых признаков (когда это называется задержкой полового созревания) или в случае отсутствия менархе к наступлению 16 лет и вторичных половых признаков.

Сопутствующие симптомы (циклическая тазовая боль и др.) могут свидетельствовать о наличии овуляции в сочетании с аномалией развития мюллеровых протоков или другим видом непроходимости, которая должна быть без промедления надлежащим образом исследована.

Большинство, но, конечно, не все нарушения овуляции предполагают наличие симптомов АМК, варьирующих от полного отсутствия (аменореи) до нечастых или нерегулярных менструаций. Под вторичной аменореей обычно понимается отсутствие менструаций в течение 6 месяцев подряд после, по крайней мере, одного спонтанного менструального кровотечения (M. Hickey и A. Valen, 2003 [1]). На основании данных обширных эпидемиологических исследований специалисты FIGO ранее определили, что нормальная частота менструаций для лиц в возрасте 18–45 лет составляет 24–38 дней (перцентили 5–95%).

Менструации продолжительностью менее 24 дней считаются «частыми», менструации продолжительностью более 38 дней считаются «редкими». Термин «редкие менструации» предназначен для замены термина «олигоменорея» (A.E. Treloar, 1967 [27]; R.F. Vollman, 1977 [28]; E.M. Belsey и A.P. Pinol, 1997 [29]; I.S. Fraser и соавт., 2007 [17]; M.G. Munro и соавт., 2018 [3]). Даже в данной категории причин регулярность зависит от возраста: у лиц в возрасте 18–25 лет или 42–45 лет разница между самым коротким и самым длинным циклом должна составлять до 9 дней, в то время как у лиц в возрасте 26–41 года эта разница должна быть до 7 дней (M.G. Munro и соавт., 2018 [3]). Как бы то ни было, редкие или нерегулярные менструальные кровотечения следует считать нарушением овуляции.

Диагностика наличия нарушения овуляции в крайних точках репродуктивного возраста может быть сложной задачей, зависящей от представлений о норме. У девочек в возрасте до 18 лет, у которых уже наступили менструации, часто бывают явления редких менструальных кровотечений или нерегулярного менструального цикла, указывающие на овуляторную дисфункцию, при этом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что «нормальная» продолжительность цикла у отдельной девочки может быть установлена только на 6-й год после менархе (D. Flug и соавт. 1984 [30]; WHO, 1986 [31, 32]). Данный переходный период характеризуется тем, что овуляторная дисфункция затрагивает около 50% девочек-подростков в первый год после менархе, при этом продолжительность менструального цикла обычно находится в диапазоне 21—45 дней (A.E. Treloar, 1967 [27]; R.F. Vollman, 1977 [28]), но иногда составляет всего 20 дней или может даже превышать 60 дней (WHO, 1986 [31]). После менархе данные колебания ослабевают, и через 6 лет диапазон продолжительности цикла становится таким же, как у взрослых женщин (WHO, 1986 [31, 32]). Данные вопросы подробно рассмотрены в других работах (A. Diaz и соавт., 2006 [33]; ACOG, 2015 [34]).

Следует помнить, что данный переходный период — это частое и даже «нормальное» явление в жизни человека, однако оно может оказаться разрушительным во время «уязвимой» фазы социального, психологического и физического развития подростка.

Аналогичные явления происходят и на противоположной границе репродуктивного возраста, после 45 лет, когда женщины вступают в так называемый менопаузальный переход, и цикл становится более редким или нерегулярным и завершается аменореей, поскольку секреция эстрадиола яичниками снижается и в конечном итоге прекращается. Однако данные явления, возможно, даже менее упорядочены, чем те, что происходят после менархе, поскольку могут иметь место весьма вариабельные эндокринные изменения, приводящие к непредсказуемым последствиям для менструальной функции (H.G. Burger и соавт., 2008 [35]). Опять же, отклонения, которые возникают часто и нередко называются «нормальными», могут быть разрушительными, особенно в сочетании с другими симптомами.

У женщин с бесплодием могут наблюдаться сопутствующие, типичные для нарушений овуляции симптомы, связанные с менструацией. Однако у женщин со своевременным началом менструального кровотечения овуляция также может отсутствовать или, по крайней мере, может быть нерегулярной, поскольку частота однократной ановуляции на фоне нормальных регулярных циклов составляет 3,7—26,7% (C.E. Malcolm и D.C. Cumming, 2003 [36]; J.C. Prior и соавт., 2015) [5]; C.R. Giviziez и соавт.,

2021 [37]). Следовательно, для выявления пациенток с нарушениями овуляции необходимо дополнительное обследование, выходящее за рамки подробного анамнеза. Оптимальный способ оценки овуляции и, как следствие, подтверждение нарушений овуляции может варьировать в зависимости от клинической картины.

Менструальный анамнез, включающий только регулярные предсказуемые циклы продолжительностью 24—38 дней, остается полезным инструментом и отражает общее состояние пациентки лучше, чем оценка эндокринных или визуализационных показателей одного цикла. Что касается традиционно проводимого пациентками и лечащим персоналом измерения базальной температуры тела, интерпретация результатов измерения может быть затруднительной, поэтому такой подход следует использовать с осторожностью (J.E. Bauman, 1981 [38]; J. Quagliarello и M. Arny, 1986 [39]). Наборы для прогнозирования овуляции (при их наличии), которые позволяют определить уровень ЛГ в образцах мочи, как правило, точно отражают уровень ЛГ в сыворотке крови и являются ценным инструментом для выявления овуляции в конкретном цикле (ASRM, 2013 [40]). Простое определение уровня прогестерона в прогнозируемой лютеиновой фазе может дать достаточные сведения об овуляторной функции, особенно если известен 1-й день следующей менструации (ASRM, 2021 [41]). Этот метод может быть полезен при такой патологии, как гирсутизм, при которой частота ановуляции у женщин с циклически предсказуемыми менструальными циклами выше (R. Azziz [42], 1998).

Существуют и другие, менее распространенные нарушения овуляции, которые могут потребовать более сложного обследования для определения их наличия у конкретной пациентки. Например, выявление ЛНФ, довольно часто встречающегося у женщин с бесплодием, требует как подтверждения резкого повышения уровня ЛГ, так и проведения серии ультразвуковых исследований для демонстрации отсутствия разрыва доминантного фолликула (H. Qublan, 2006 [43]). Следует помнить, что тщательное изучение одного цикла может не отражать весь опыт данной пациентки.

#### *Категоризация в классификации нарушений овуляции FIGO*

На случай диагностирования нарушения овуляции в новой классификации выделены три основных уровня. *Первый уровень* — это отнесение к одному из следующих четырех основных типов: тип I: Hypothalamus (гипоталамические); тип II: Pituitary (гипофизарные); тип III: овариальные (Ovary); тип IV: СПКЯ (PCOS). *Второй уровень* требует отнесения к известной или предполагаемой анатомической патологии в соответствии с аббревиатурой GAIN-FIT-PIE ((Genetic, Autoimmune, Iatrogenic, Neoplasm; Func-

tional, Infectious and Inflammatory, Trauma and Vascular; Physiological, Idiopathic, Endocrine) — генетические, аутоиммунные, ятрогенные, новообразование; функциональные, инфекционные и воспалительные, травмы и сосудистые; физиологические, идиопатические, эндокринные). *Третий уровень* позволяет выявить конкретную нозологическую единицу, вызывающую нарушение овуляции или способствующую ему. Применение классификации по этим уровням предполагает, что лечащий врач проведет все исследования, которые он сочтет целесообразными, для локализации очага и определения лежащего в основе механизма развития овуляторной дисфункции. Например, заболевание у пациентки с нечастыми и нерегулярными менструациями, галактореей, повышенным уровнем пролактина и обнаруженной опухолью гипофиза, по результатам магнитно-резонансной томографии, следует классифицировать как тип 2-N (новообразование гипофиза).

То же самое можно сказать о пациентке с нерегулярными и редкими менструациями, умеренным гирсутизмом и наличием по крайней мере одного симметрично увеличенного яичника ( $\geq 10$  мл) или яичника с более чем 20 фолликулами без доминантного фолликула или желтого тела, по результатам ультразвукового исследования, явление, которое нужно отнести к типу IV, СПКЯ (Н.Л. Teede и соавт., 2018 [2]). Пороговое значение 20 фолликулов используется только в том случае, если пациентка обследуется с применением эндовагинального ультразвукового датчика с диапазоном высоких частот не менее 8 МГц (D. Dewailly, 2014 [44]; Н.Л. Teede и соавт., 2018) [2]).

Признанным является тот факт, что точная анатомическая локализация и ясно определенный механизм развития нарушения являются в некоторой степени мотивирующими для лечащего персонала в зависимости от заболевания и доступных ресурсов. Дальнейшее обсуждение вопросов выявления, характеристики и лечения нарушений овуляции не входит в задачи настоящего исследования, цель которого — обеспечить конкретную систему для оказания медицинской помощи, исследований и обучения.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

На рассмотрение в качестве международного стандарта представляется классификация нарушений овуляции НуРО-Р, разработанная FIGO с целью гармонизации соответствующих определений и категорий таким образом, чтобы повысить информированность лечащего персонала, облегчить обучение пациенток и врачей-практикантов, а также увеличить возможности фундаментальных, трансляционных, клинических и эпидемиологических исследований для углубления наших знаний о нарушениях овуляции, их ди-

агностике и лечении. Разработка получила общую поддержку широкого круга национальных и узкоспециализированных обществ, соответствующих журналов и признанных экспертов в области овуляторной дисфункции.

Непрофессиональные участники процесса разработки согласились с необходимостью классификации. Их замечания помогли улучшить графическое представление классификации и стали основанием для внедрения в новую классификацию объяснений, касающихся нарушений овуляции, на доступном для непрофессионалов языке. В заключение необходимо отметить, что ни одна классификация не должна быть принята раз и навсегда, следует регулярно пересматривать классификацию и вносить соответствующие изменения.

## Дополнительные данные

Дополнительные данные доступны на сайте журнала *Human Reproduction*.

## Вклад авторов

М.Г. Манро: Председатель Руководящего комитета по вопросам нарушений овуляции (ODSC), отвечал за концепцию и планирование, а также управление процессом, проводимым по дельфийскому методу; занимался организацией встреч комитета ODSC и заинтересованных сторон, осуществлял сбор и анализ данных, подготовку текста статьи. А.Х. Бален: действительный член комитета ODSC, осуществлял содействие руководителю в планировании и управлении процессом, проводимым по дельфийскому методу; выполнял анализ данных, отвечал за преобразование результатов в проект классификации, осуществлял подготовку текста статьи. Си Хен Чо: член комитета ODSC, участвовал в планировании процесса, проводимого по дельфийскому методу; выявлял заинтересованные стороны; осуществлял подготовку текста статьи. Х.О.Д. Критчли: член комитета ODSC, участвовала в планировании процесса, проводимого по дельфийскому методу; выявляла заинтересованные стороны; выполняла анализ данных и подготовку текста статьи. И. Диас: сопредседатель комитета ODSC, участвовала в планировании процесса, проводимого по дельфийскому методу; выявляла заинтересованные стороны; содействовала подготовке текста статьи. Р. Ферриани: член комитета ODSC, участвовал в планировании процесса, проводимого по дельфийскому методу; выявлял заинтересованные стороны; содействовал подготовке текста статьи. Л. Генри: член комитета ODSC, участвовала в планировании процесса, проводимого по дельфийскому методу; выявляла заинтересованные стороны; выполняла анализ данных и подготовку текста статьи. Э. Мокану: член комитета ODSC, участвовал в планировании процесса, проводимого по дельфийскому методу; выявлял заинтересованные стороны; участвовал в подготовке тек-

ста статьи. З.М. ван дер Спай: член комитета ODSC, участвовала в планировании процесса, проводимого по дельфийскому методу; выявляла заинтересованные стороны; осуществляла анализ данных и подготовку текста статьи.

### Благодарности

Разработка классификации нарушений овуляции FIGO является результатом сотрудничества ряда специалистов, непрофессионалов и организаций со всего мира при поддержке федерации FIGO.

### Финансирование

Отсутствует.

### Конфликт интересов

М.Г. Манро сообщил о безвозмездном финансировании от компаний «Эббви» (AbbVie) и «Фармакосмос» (Pharmacosmos), получении платы за консультационные услуги для компаний «Эббви» (AbbVie), «Майовэнт» (Muovant), «Америкэн Риджент» (American Regent), «Дайч Санке» (Daiichi Sankyo), «Холоджик Инк» (Hologic Inc.) и «Фармакосмос» (Pharmacosmos), а также о получении гонорара от компании «АпТудЭйт» (UpToDate). М.Г. Манро является председателем рабочей группы по вопросам АМК Общества специалистов по эндометриозу и нарушениям со стороны матки (SEUD) на добровольных началах, ранее был председателем Комитета FIGO по нарушениям менструального цикла и связанными с ними последствиями для здоровья, а также основателем и действующим председателем Исследовательского

объединения исследователей в области женского здоровья. А.Х. Бален сообщил о получении платы за консультационные услуги для компании «НовоНордиск» (NovoNordisk), является членом группы ВОЗ по разработке рекомендаций по бесплодию и членом Международной группы по разработке рекомендаций по СПКЯ. А.Х. Бален является попечителем Британского общества специалистов по фертильности и директором компаний «Бэланс Рипродактив Хэлс Лтд» (Balance Reproductive Health Ltd) и «Бэланс Хэлс Лтд» (Balance Health Ltd). Х.О.Д. Критчли в настоящее время является председателем Комитета FIGO по нарушениям менструального цикла и связанными с ними последствиями для здоровья. Она получала поддержку клинических исследований в виде лабораторных расходных материалов и персонала от компании «Байер АГ» (Bayer AG) (оплачивалось учреждению) и предоставляет консультационные услуги (все оплачиваются учреждением) для компаний «Байер АГ» (Bayer AG), «ПрегЛем СА» (PregLem SA), «Геден Рихтер» (Gedeon Richter), «Вифор Фарма ЮК Лтд» (Vifor Pharma UK Ltd), «Эббви Инк» (AbbVie Inc); «Майовэнт Сайенсиз ГмбХ» (Muovant Sciences GmbH). Х.О.Д. Критчли получала гонорары от компании «АпТудЭйт» (UpToDate) за статьи об аномальных маточных кровотечениях.

**Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Перечень специалистов, принимавших участие в разработке классификации нарушений овуляции FIGO, представлен в разделе «Дополнительные данные» на сайте журнала *Human Reproduction*.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Human Reproduction Update*. 2003;9(5): 493-504. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg038>
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2018;110(3):364-379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, Committee FMD. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2018;143(3):393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
- WHO-Scientific-Group. *Agents Stimulating Gonadal Function in the Human*. World Health Organization; 1973;514:1-30.
- Prior JC, Naess M, Langhammer A, Forsmo S. Ovulation Prevalence in Women with Spontaneous Normal-Length Menstrual Cycles — A Population-Based Cohort from HUNT3, Norway. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134473>
- Infertility Workup for the Women's Health Specialist. ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;133(6): 377-384. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003271>
- Bashir ST, Baerwald AR, Gestal MO, Pierson RA, Gestal EL. Follicle growth and endocrine dynamics in women with spontaneous luteinized unruptured follicles versus ovulation. *Human Reproduction*. 2018;33(6):1130-1140. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey082>
- Li S, Liu L, Meng T, Miao B, Sun M, Zhou C, Xu Y. Impact of Luteinized Unruptured Follicles on Clinical Outcomes of Natural Cycles for Frozen/Thawed Blastocyst Transfer. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:738005. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.738005>
- Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause*. 2009;16(1):50-59. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31817ee0c2>
- Agents stimulating gonadal function in the human. Report of a WHO scientific group. *World Health Organization Technical Report Series*. 1976;514.

11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility problems: Assessment and treatment. Clinical Guideline CG156: NICE and RCOG; 2013. Accessed December 15, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>
12. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ. *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. Cambridge University Press; 1993;83.
13. Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. *Human Reproduction*. 1987;2(6):521-533. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136582>
14. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clinical Endocrinology*. 2021;95(2): 229-238.
15. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004;18(5):685-706. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.05.004>
16. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2011;113(1):3-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>
17. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertility and Sterility*. 2007;87(3):466-476. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.023>
18. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Human Reproduction*. 2007;22(3):635-643. <https://doi.org/10.1093/humrep/del478>
19. Polis CB, Hussain R, Berry A. There might be blood: a scoping review on women's responses to contraceptive-induced menstrual bleeding changes. *Reproductive Health*. 2018;15(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0561-0>
20. RAND. *The Delphi Method: The RAND Corporation*. Accessed December 15, 2022. <https://www.rand.org/topics/delphi-method.html>
21. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Writing Group for this Menstrual Agreement P. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertility and Sterility*. 2007; 87(3):466-476. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.023>
22. Munro MG, Broder M, Critchley HO, Matteson K, Haththotuwa R, Fraser IS. An international response to questions about terminologies, investigation, and management of abnormal uterine bleeding: use of an electronic audience response system. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2011;29(5):436-445. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287667>
23. ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2004;19(1):41-47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
24. ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Human Reproduction Update*. 2012;18(5):586-599. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms019>
25. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*. 2012;97(1):28-38 e25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>
26. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyeratne CN, Stener-Victorin E, Fauser BC, Norman RJ, Teede H. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction Update*. 2016;22(6): 687-708. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw025>
27. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *International Journal of Fertility and Sterility*. 1967;12(1 Pt 2):77-126.
28. Vollman RF. The menstrual cycle. *Major Problems in Obstetrics and Gynecology*. 1977;7:1-193.
29. Belsey EM, Pinol AP. Menstrual bleeding patterns in untreated women. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Contraception*. 1997;55(2):57-65. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(96\)00273-9](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(96)00273-9)
30. Flug D, Largo RH, Prader A. Menstrual patterns in adolescent Swiss girls: a longitudinal study. *Annals of Human Biology*. 1984;11(6): 495-508. <https://doi.org/10.1080/03014468400007411>
31. World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. I. A multicenter cross-sectional study of menarche. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. *Journal of Adolescent Health Care*. 1986;7(4):229-235.
32. World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. *Journal of Adolescent Health Care*. 1986;7(4):236-244.
33. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care. Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*. 2006;118(5):2245-2250. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2481>
34. ACOG Committee Opinion No. 651 Summary: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;126(6):1328. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001210>
35. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):603-612. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318174ea4d>
36. Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstetrics and Gynecology*. 2003;102(2):317-318. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00527-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00527-1)
37. Giviziez CR, Sanchez EGM, Lima YAR, Approbato MS. Association of Overweight and Consistent Anovulation among Infertile Women with Regular Menstrual Cycle: A Case-control Study. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2021;43(11):834-839. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1739464>
38. Bauman JE. Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection. *Fertility and Sterility*. 1981;36(6):729-733. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)45916-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)45916-9)
39. Quagliarello J, Arny M. Inaccuracy of basal body temperature charts in predicting urinary luteinizing hormone surges. *Fertility and Sterility*. 1986;45(3):334-337. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)49212-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)49212-5)
40. ASRM — SREI Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility.

- Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013;100(3):631-637.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.011>
41. ASRM — Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2021;116(5):1255-1265.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.038>
42. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertility and Sterility*. 1998;70(2):274-278.  
[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00141-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00141-1)
43. Qublan H, Amarin Z, Nawasreh M, Diab F, Malkawi S, Al-Ahmad N, Balawneh M. Luteinized unruptured follicle syndrome: incidence and recurrence rate in infertile women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *Human Reproduction*. 2006; 21(8):2110-2113.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/del113>
44. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, Escobar-Morreale HF. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):334-352.  
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmt061>

Поступила 22.12.2022

Received 22.12.2022

Принята к печати 23.12.2022

Accepted 23.12.2022