Проблемы репродукции
2021, Т. 27, №1, с. 39-45
https://doi.org/10.17116/repro20212701139

Russian Journal of Human Reproduction =
Problemy Reproduktsii 2021, vol. 27, no.1, pp. 39-45
https://doi.org/10.17116/repro20212701139

Нарушение менструального цикла как предиктор бесплодия

© Л.В. АДАМЯН[1], Е.В. СИБИРСКАЯ[1, 2], Л.Г. ПИВАЗЯН[3], С.Ф. ТОРУБАРОВ[2]

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ МО «Долгопрудненская центральная городская больница», Московская область, Долгопрудный, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Проблема бесплодия встречается примерно у 15% супружеских пар в современном мире и определяется как отсутствие беременности в течение 12 мес при регулярной половой жизни без контрацепции и 6 мес для женщин старше 35 лет. Нарушения менструального цикла являются важным признаком для диагностики маточного фактора или овуляторной дисфункции у женщин, страдающих бесплодием. Так, причина, вызвавшая нарушение менструального цикла, может приводить к ановуляции или нарушению рецептивности эндометрия и имплантации бластоцисты в полости матки.

Ключевые слова: *аномальные маточные кровотечения, аменорея, бесплодие, ановуляция.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Адамян Л.В. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512; e-mail: endogyn@yandex.ru; detskgyn@yandex.ru
Сибирская Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-4540-6341; e-mail: elsibirskaya@yandex.ru
Пивазян Л.Г. — https://orcid.org/0000-0002-6844-3321; eLibrary SPIN: 3949-2120; e-mail: laurapivazyan98@gmail.com
Торубаров С.Ф. — https://orcid.org/0000-0002-7290-5496; e-mail: gkb50msk@mail.ru
Автор, ответственный за переписку: Сибирская Е.В. — e-mail: elsibirskaya@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Торубаров С.Ф. Нарушение менструального цикла как предиктор бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2021;27(1):39–45. https://doi.org/10.17116/repro20212701139

Menstrual disorders as predictors of infertility

© L.V. ADAMYAN[1], E.V. SIBIRSKAYA[1, 2], L.G. PIVAZYAN[3], S.F. TORUBAROV[2]

[1]Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry , Moscow, Russia;
[2]Dolgoprudny Central City Hospital, Dolgoprudny, Russia;
[3]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The problem of infertility occurs in about 15% of married couples in the modern world and is defined as the absence of pregnancy for 12 months with regular sexual life without contraception and 6 months for women over 35 years old. Menstrual irregularities are an important indication for the diagnosis of uterine factor or ovulatory dysfunction in women with infertility. So, the cause of menstrual irregularities can lead to anovulation or impaired receptivity of the endometrium and implantation of a blastocyst in the uterine cavity.

Keywords: *AUB, amenorrhea, infertility, anovulation.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Adamyan L.V. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512; e-mail: endogyn@yandex.ru; detskgyn@yandex.ru
Sibirskaya E.V. — https://orcid.org/0000-0002-4540-6341; e-mail: elsibirskaya@yandex.ru
Pivazyan L.G. — https://orcid.org/0000-0002-6844-3321; eLibrary SPIN: 3949-2120; e-mail: laurapivazyan98@gmail.com
Torubarov S.F. — https://orcid.org/0000-0002-7290-5496; e-mail: gkb50msk@mail.ru
Corresponding author: Sibirskaya E.V. — e-mail: elsibirskaya@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Adamyan LV, Sibirskaya EV, Pivazyan LG, Torubarov SF. Menstrual disorders as predictors of infertility. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2021;27(1):39–45. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20212701139

Бесплодие определяется как невозможность наступления беременности в течение 12 мес при регулярной половой жизни без контрацепции у женщин моложе 35 лет или в течение 6 мес у женщин старше 35 лет [1]. Согласно современным данным, эта проблема затрагивает примерно 15% супружеских пар [2]. Диагностика бесплодия может быть предложена любому пациенту, который по определению страдает бесплодием или находится в группе высокого риска. Женщины старше 35 лет должны пройти ускоренное обследование и получить курс лечения после 6 мес неудачных попыток беременности или раньше, если есть клинические показания. Женщинам старше 40 лет требуются немедленное обследование и лечение. Кроме того, если у женщины есть заболевание, вызывающее бесплодие, врач-акушер-гинеколог должен предложить немедленное обследование и оценить возможность зачатия в данной паре [1].

Показания к немедленной оценке фертильности:

— аменорея;

— заболевания матки, маточных труб или брюшины;

— эндометриоз III или IV стадии;

— мужское бесплодие.

Основные факторы женского бесплодия, которые проявляются нарушением менструального цикла, включают в себя маточный фактор и овуляторную дисфункцию. В данном обзоре литературы рассмотрены такие нарушения менструального цикла, как аномальное маточное кровотечение и аменорея.

Аномальные маточное кровотечение — любое отклонение от нормального менструального цикла, включающее в себя изменения в регулярности и частоте менструаций, в продолжительности кровотечения или объеме кровопотери [3, 4]. Согласно данным Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO), которые опубликованы в 2018 г., FIGO AUB система 1 описывает следующие параметры нормального менструального цикла: определение регулярности изменено с самого короткого на самое длинное отклонение до 20 дней, на изменение в длительности цикла на 7—9 дней в зависимости от возраста (18—25 лет ⩽9 дней; 26—41 год ⩽7 дней; 42—45 лет ⩽9 дней). Для клинической практики это нормальное изменение продолжительности цикла может быть альтернативно выражено как ±4 дня [5].

Согласно данным литературы, аменорея подразделяется на первичную и вторичную. Первичная аменорея — это отсутствие менструаций на протяжении всей жизни пациентки. Обследование следует рассмотреть, если первая менструация не наступила к 15 годам или к 3 годам после телархе [6]. Отсутствие каких-либо признаков пубертатного развития к 13 годам должно побудить врача к диагностике задержки полового созревания [7]. Вторичная аменорея — это прекращение ранее регулярных менструаций на 3 мес или ранее нерегулярных менструаций на 6 мес.

Маточный фактор бесплодия

Маточный фактор бесплодия включает в себя полипы эндометрия, синехии, мюллеровы аномалии и лейомиомы. Лейомиомы, влияющие на фертильность, имеют подслизистый компонент или компонент, искажающий полость эндометрия [8]. Миомэктомия обычно не рекомендуется для улучшения исходов беременности у бесплодных женщин с асимптомным клиническим течением миомы, не искажающей полость. С помощью соногистерографии полость матки обычно легко определяется, и можно увидеть такие аномалии, как полипы эндометрия, подслизистые миомы и внутриматочные спайки. Более 16% женщин с бесплодием и 40% женщин с аномальными маточными кровотечениями могут иметь аномалии, выявляемые при соногистерографии [1]. Соногистерография характеризуется чувствительностью 91% и специфичностью 84% для выявления внутриматочных структур [9]. Трансвагинальное ультразвуковое исследование помогает обнаружить лейомиомы, поражающие полость матки. Размер, количество лейомиом матки и их расположение можно определить с помощью соногистерографии, что помогает в планировании лечения бесплодия. Использование трехмерного ультразвукового исследования улучшает обнаружение мюллеровских аномалий и сравнимо с тазовой магнитно-резонансной томографией по диагностической точности для этого состояния [10]. Ультразвуковые методы позволяют оценить не только полость матки, но и придатки и полость малого таза [1].

Прямая визуализация полости матки с помощью гистероскопии является наиболее точным методом диагностики полипов эндометрия, синехий матки и подслизистых миом. Гистероскопия показана для подтверждения и лечения внутриполостных поражений, обнаруженных другими методами визуализации.

Гистеросальпингография ограниченна в возможностях выявления новообразований в полости матки или спаек, поскольку эти структуры не являются рентгеноконтрастными. Чувствительность гистеросальпингографии при полиповидном поражении полости матки составляет всего 50%. Врожденные пороки развития могут быть обнаружены с помощью гистеросальпингографии, хотя для подтверждения окончательного диагноза необходимы другие методы визуализации. Магнитно-резонансная томография и трехмерное ультразвуковое исследование обеспечивают более точное определение мюллеровых аномалий [1].

Успешная имплантация — результат ряда сложных взаимодействий между децидуализированным эндометрием и ранним эмбрионом. Очевидно, что структурные аномалии матки могут нарушать этот важный процесс, препятствуя транспорту эмбриона и последующей имплантации в эндометрий [11].

Процесс имплантации требует скоординированного и синхронного развития эмбриона и эндометрия,

восприимчивого к имплантации, оптимально между 6-м и 10-м днями после овуляции. Для эндометрия стадия устанавливается путем воздействия эстрадиола в течение примерно 2 нед до овуляции, после чего начинается процесс децидуализации, которому способствуют продукция и системное высвобождение прогестерона из желтого тела. Гистопатологически видимый процесс децидуализации отражает в значительной степени невидимый и сложный, но строго скоординированный набор молекулярных событий, которые необходимы для восприимчивости эндометрия [11].

Полипы, аденомиоз и лейомиомы обычно обнаруживаются как у женщин с симптомами, так и у тех, у кого нет симптомов, и у пациенток с бесплодием, а также без него. Благодаря относительно легкому доступу к гистероскопии, магнитно-резонансной томографии и ультразвуковым методам с высоким разрешением теперь мы можем более точно охарактеризовать эту проблему у бесплодных женщин и женщин с привычным невынашиванием беременности. Однако частое выявление этих расстройств вызывает вопросы о том, когда и как: когда они клинически значимы и как мы оцениваем женщин на предмет соответствующего заболевания? Очевидно, что помимо простого наличия полипов, аденомиоза и лейомиом существуют особенности, которые определяют, будут ли они проявляться такими симптомами, как бесплодие и невынашивание беременности, и когда.

Действительно, мы имеем дело с нарушениями, которые чрезвычайно неоднородны по своему влиянию на фертильность — отчасти из-за объема, количества и локализации, но в значительной степени их влияние связано с молекулярным воздействием на механизмы транспорта спермы и эмбриона, а также на имплантацию и раннее эмбриональное развитие [11].

Овуляторная дисфункция

Овуляторная дисфункция составляет значительную долю женского бесплодия [12]. Для большинства клинических случаев может быть достаточно анамнеза установления менструального цикла для оценки овуляторной функции. Клинический анамнез можно использовать для оценки овуляторных циклов, потому что у большинства женщин репродуктивного возраста менструальный цикл будет регулярным — каждые 25—35 дней [2]. Однако до 30% женщин с нормальным менструальным циклом имеют ановуляцию; поэтому следует рассмотреть возможность подтверждения овуляции [13]. Объективная количественная оценка овуляции может быть получена с помощью положительных тестов на лютеинизирующий гормон, определения базальной температуры тела или изменений цервикальной слизи. Уровень прогестерона более 3 нг/мл во второй фазе цикла свидетельствует об овуляции [1]. Поскольку уровни прогестерона в сыворотке крови не имеют постоянного характера, единичное значение прогестерона более 3 нг/мл следует использовать для подтверждения овуляции, а не для оценки качества лютеиновой фазы [2].

Ановуляция может быть связана с ожирением, дисфункцией гипоталамуса и гипофиза, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и другой патологией. СПКЯ — наиболее частая причина овуляторного бесплодия [14]. Общепринятого определения СПКЯ не существует. Тем не менее он может быть диагностирован на основании минимум двух из трех Роттердамских критериев: клиническая/биохимическая гиперандрогения, овуляторная дисфункция, сонографические признаки мультифолликулярных яичников [1]. Женщины с СПКЯ подвергаются повышенному риску развития метаболического синдрома и связанных с ним неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов беременности. Все женщины, у которых выявлен СПКЯ, должны пройти скрининг на метаболический синдром с измерением окружности талии, уровня артериального давления, липидного профиля натощак и выполнением тестов на толерантность к глюкозе.

Точность диагностики в подростковом возрасте является сложной задачей, потому что ановуляция и морфология поликистозных яичников могут быть физиологическими. Следовательно, диагностика СПКЯ у подростков откладывается на более поздний срок.

СПКЯ связан с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью. Всем пациенткам с СПКЯ следует рекомендовать здоровое питание и регулярные физические упражнения. Снижение массы тела может восстановить регулярность менструального цикла и уменьшить проявления сопутствующих метаболических нарушений у пациенток с повышенным индексом массы тела [14, 15].

Комбинированные оральные контрацептивы — это терапия первой линии при нарушениях менструального цикла, гирсутизме, угревой сыпи и защита от рака эндометрия, вызванного нарушением секреции эстрогена [14].

Метформин способен предотвращать сахарный диабет, что может быть целесообразным для пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, когда изменить образ жизни не удается, или для тех, у кого есть противопоказания к применению оральных контрацептивов.

Метформин неэффективен для лечения акне или гирсутизма [16]. Для пациенток с СПКЯ и бесплодием летрозол является терапевтическим препаратом первой линии, поскольку он обеспечивает более высокую частоту овуляции, наступления беременности и живорождений по сравнению с кломифеном [17].

Заболевания щитовидной железы и гиперпролактинемия могут вызывать овуляторную дисфункцию — от неадекватной лютеиновой фазы до амено-

реи. Уровень тиреотропина в сыворотке крови следует определять у женщин с овуляторной дисфункцией, бесплодием или признаками заболевания щитовидной железы. Уровень пролактина в сыворотке крови следует определять у женщин с бесплодием и нерегулярными менструациями или другими признаками и симптомами гиперпролактинемии [1].

Преждевременная недостаточность яичников и менопауза

Овариальный резерв представляет собой количество ооцитов, доступных для потенциального оплодотворения в данный момент времени. Наличие пониженного овариального резерва предсказывает будущую реакцию на стимуляцию яичников [18]. Результаты тестов для определения овариального резерва следует рассматривать в контексте возраста пациентки. Основополагающими для выявления сниженного овариального резерва являются следующие критерии:

— уровень антимюллерова гормона (АМГ) менее 1 нг/мл;

— количество антральных фолликулов менее 5—7;

— уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 10 МЕ/л;

— бедный ответ на стимуляцию гонадотропинами во время циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе (получение менее четырех ооцитов на момент пункции яичника).

Овариальный резерв можно оценить путем определения уровня эстрадиола и ФСГ между 2—5-м днями цикла. Уровень ФСГ более 10 МЕ/л связан с менее устойчивым ответом на стимуляцию яичников [1]. Определение уровня эстрадиола помогает интерпретировать результаты определения уровня ФСГ. Базальный уровень эстрадиола обычно не должен превышать 60—80 пг/мл; повышенный уровень эстрадиола может оказывать подавляющее действие на уровень ФСГ и указывать на снижение овариального резерва [2].

АМГ продуцируется клетками гранулезы антральных фолликулов и, следовательно, является еще одним сывороточным маркером овариального резерва. Поскольку уровни АМГ остаются относительно стабильными на протяжении всего менструального цикла, их можно оценить в любой день цикла [19]. Тесты для оценки овариального резерва являются хорошими предикторами реакции на стимуляцию гонадотропинами, но плохие результаты не обязательно предсказывают невозможность рождения ребенка [20].

Результаты ультрасонографической оценки определяются количеством антральных фолликулов размером 2—10 мм в обоих яичниках. Низкое количество антральных фолликулов (менее 5—7) связано с бедным ответом на стимуляцию яичников. Однако количество антральных фолликулов — относительно плохой показатель будущей способности забеременеть. Количество антральных фолликулов может быть повышено у женщин с СПКЯ или снижено у женщин с гипоталамической аменореей или у женщин, принимающих определенные гормональные контрацептивы [21].

Аменорея

Менструальный цикл может быть индикатором общего состояния здоровья и благополучия пациентки [6, 22]. Этиологию аменореи можно подразделить на следующие категории: аномалии оттока, первичная недостаточность яичников, нарушения гипоталамуса или гипофиза, другие нарушения эндокринных желез, последствия хронических заболеваний, физиологические или индуцированные нарушения [7]. При оценке первичной аменореи важно учитывать наличие аномальной анатомии таза. Все причины вторичной аменореи могут проявляться как первичная аменорея, и диагностика в данном случае аналогична [23].

Функциональная гипоталамическая аменорея — это форма хронической ановуляции, которая не вызвана идентифицируемыми органическими причинами. Термин «функциональная» означает, что коррекция или улучшение причинно-следственных поведенческих факторов восстановит овуляторную функцию яичников. Непосредственной причиной ановуляции является функциональное снижение выработки гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), которое проявляется снижением частоты импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ). Снижение уровня ГнРГ приводит к тому, что уровни продуцируемых ЛГ и ФСГ становятся недостаточными для поддержания фолликулогенеза и овуляторной функции яичников. Введение экзогенного ГнРГ или гонадотропинов восстанавливает фолликулогенез [22].

Согласно клиническим рекомендациям Эндокринологического общества (2017 г.), для установления диагноза функциональной гипоталамической аменореи (ФГА) следует исключить анатомическую или органическую основу этой патологии. Диагностическая оценка ФГА является целесообразной у подростков и женщин, у которых интервал менструального цикла постоянно превышает 45 дней и/или аменорея продолжается 3 мес и более. Предлагается проводить скрининг пациентов с ФГА на предмет расстройств психики [22].

Лютеиновая фаза менструального цикла

В естественном менструальном цикле фолликулярная фаза завершается созреванием доминирующего фолликула. Повышение уровня эстрадиола, секретируемого клетками гранулезы внутри доминантного фолликула, вызывает выброс ЛГ из передней доли гипофиза, что приводит к овуляции и высвобождению ооцита из фолликула. Оставшиеся фолликулярные клетки играют важную роль в поддержании нормальной менструальной функции за счет формирования желтого тела [24].

Половые гормоны, секретируемые желтым телом, в частности прогестерон, необходимы для преобразования эндометрия в состояние, восприимчивое к имплантации бластоцисты, а также для поддержания беременности на ранних сроках. Выработка прогестерона зависит от наличия циркулирующего холестеринового субстрата, чему способствует низкий уровень ЛГ в начале цикла. Для достижения стероидогенеза лютеиновые клетки развиваются в два морфологических вида — маленькие и большие клетки, имеющие различные функции. Маленькие клетки, происходящие, вероятно, из тека-клеток, содержат рецепторы к ЛГ и хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ). Считается, что большие лютеиновые клетки возникают из клеток гранулезы. Эти клетки обладают большей стероидогенной способностью, но не имеют рецепторов к ЛГ и ХГЧ, необходимых для стимуляции роста и обеспечения должного уровня холестерина. Маленькие и большие клетки связаны щелевыми контактами, что способствует быстрой передаче сигналов между клетками, обеспечивая механизм, с помощью которого большие лютеиновые клетки, лишенные рецепторов ЛГ, отвечают на стимуляцию ЛГ и являются основным источником прогестерона [24].

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) — это состояние недостаточного влияния прогестерона для поддержания роста эндометрия и обеспечения нормальной имплантации и развития эмбриона. Впервые это состояние описано Джорджианой Сигар Джонс в 1949 г. как возможная причина бесплодия. НЛФ считается причиной нерегулярных менструальных кровотечений, бесплодия и привычного невынашивания беременности. Однако в заключении комитета Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) 2012 г. отмечено, что еще предстоит доказать НЛФ как причину бесплодия [24].

Поддержка лютеиновой фазы во время программ вспомогательных репродуктивных технологий

Стимуляция яичников в процессе ЭКО при применении ВРТ включает использование агонистов и антагонистов ГнРГ, которые предотвращают преждевременную лютеинизацию и овуляцию. Хорошо известно, что стимуляция яичников может привести к нарушению лютеиновой фазы, но механизмы этого эффекта обсуждаются в течение многих лет. Считается, что супрафизиологические уровни стероидов, секретируемых во время фолликулярной фазы или ранней лютеиновой фазы после стимуляции яичников, могут ингибировать секрецию ЛГ из гипофиза. Это может привести к недостаточной поддержке желтого тела, тем самым сократить лютеиновую фазу и вызвать лютеолиз. В результате поддержка лютеиновой фазы с использованием прогестагенов рекомендована при использовании аналогов ГнРГ при ЭКО и ВРТ. Эти рекомендации подкреплены результатами систематического обзора, который продемонстрировал, что поддержка лютеиновой фазы прогестероном связана с более высокими показателями частоты живорождений и беременностей по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [25].

Пероральный микронизированный прогестерон обычно не используется для поддержки лютеиновой фазы, поскольку есть свидетельства того, что он может быть не таким эффективным, как препараты для вагинального или внутримышечного введения. Однако этот факт еще требует доказательств. Ни один препарат или схема прогестерона не идентифицированы как более эффективные; в центрах ЭКО-ВРТ обычно считают предпочтительным вагинальный путь введения, поскольку он позволяет избежать боли в месте инъекции и абсцессов, связанных с инъекциями прогестерона. Однако прогестерон, вводимый вагинально, имеет побочные эффекты, такие как нарушение полового акта, вагинальное кровотечение, раздражение и усиление выделений. Микронизированный вагинальный прогестерон для поддержки лютеиновой фазы можно вводить в виде суппозиториев, таблеток или 8%-го геля [26].

Дидрогестерон является альтернативой прогестерону для поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО-ВРТ. Многочисленные мелкомасштабные клинические исследования и метаанализ показали, что дидрогестерон для приема внутрь по меньшей мере так же эффективен, как микронизированный вагинальный прогестерон, для повышения частоты наступления беременности после поддержки лютеиновой фазы [26].

Эффективность дидрогестерона для приема внутрь с целью поддержки лютеиновой фазы во время циклов ЭКО с переносом свежих эмбрионов хорошо известна, однако имеются ограниченные данные о его использовании в циклах с замороженными/размороженными эмбрионами. Ановуляция в циклах искусственного замораживания/размораживания вызывает отсутствие эндогенного желтого тела, а это означает, что изменения эндометрия, необходимые для имплантации и ранней беременности, полностью зависят от приема экзогенных прогестагенов [27]. В целом дидрогестерон имеет благоприятный фармакологический профиль. Дидрогестерон является селективным агонистом прогестерона, оказывает специфическое прогестагенное действие на соответствующие типы клеток. Как показали клинические исследования, преимущества лечения дидрогестероном для приема внутрь с целью поддержки лютеиновой фазы перевешивают риск развития осложнений, если его применять в соответствии с рекомендациями [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение регулярности менструального цикла и аномальные маточные кровотечения являются важными симптомами в диагностике бесплодия у жен-

щин. Так, маточный фактор бесплодия и овуляторная дисфункция проявляются в виде отклонения от параметров нормального менструального цикла. К сожалению, при ановуляции нарушается процесс образования желтого тела, что приводит к недостаточной секреции прогестерона. Следовательно, при лечении женщин с бесплодием в циклах вспомогательных репродуктивных технологий поддержка лютеиновой фазы будет способствовать необходимому уровню прогестерона для должного функционирования желтого тела и роста эндометрия для имплантации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2015;103(6):44-50. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.019
3. Адамян Л.В., Петряйкина Е.Е., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т., Пивазян Л.Г. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода у девочек-подростков: ведение, диагностика и лечение. *Проблемы репродукции*. 2019;25(3):99-103. Adamyan LV, Petryaikina EE, Sibirskaya EV, Osipova GT, Pivazyan LG. Abnormal uterine bleeding of puberty in adolescent girls: management, diagnosis and treatment. *Problemy Reproduktsii*. 2019; 25(3):99-103. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20192503199
4. Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. Гормональная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(2):129-135. Sibirskaya EV, Pivazyan LG. Hormonal therapy of abnormal uterine bleeding in women of late reproductive age. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020;19(2):129-135. (In Russ.). https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-129-135
5. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. 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
6. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sig. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;126(6):143-146. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001215
7. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of puberty: an approach to diagnosis and management. *American Family Physician*. 2017;96(9):590-599.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertility and Sterility.* 2017;108(3):416-425. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.034
9. Bittencourt CA, Dos Santos Simões R, Bernardo WM, Fuchs LFP, Soares Júnior JM, Pastore AR, Baracat EC. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(1):32-39. https://doi.org/10.1002/uog.17352
10. Graupera B, Pascual MA, Hereter L, Browne JL, Úbeda B, Rodríguez I, Pedrero C. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Mullerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;46(5):616-622. https://doi.org/10.1002/uog.14825
11. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*. 2019;111(4):629-640. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.008
12. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility *American Family Physician*. 2015;91(5):308-314.
13. 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
14. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 131(6):157-171. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002656
15. 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. *Human Reproduction*. 2018;33(9):1602-1618. https://doi.org/10.1093/humrep/dey256
16. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(4):1233-1257. https://doi.org/10.1210/jc.2018-00241
17. Hu S, Yu Q, Wang Y, Wang M, Xia W, Zhu C. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018;297(5):1081-1088. https://doi.org/10.1007/s00404-018-4688-6
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2015;103(3):9-17. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
19. Gracia CR, Shin SS, Prewitt M, Chamberlin JS, Lofaro LR, Jones KL, Clendenin M, Manzanera KE, Broyles DL. Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine AMH levels in reproduc- tive age women during normal menstrual cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018;35(5):777-783. https://doi.org/10.1007/s10815-018-1141-5
20. ACOG Committee Opinion No. 773 Summary: The Use of Antimüllerian Hormone in Women Not Seeking Fertility Care. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;133(4):840-841. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003163
21. D'Arpe S, Di Feliciantonio M, Candelieri M, Franceschetti S, Piccioni MG, Bastianelli C. Ovarian function during hormonal contraception assessed by endocrine and sono-graphic markers:

a systematic review. *Reproductive Biomedicine Online*. 2016;33(4): 436-448.
https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.07.010

22. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, Murad MH, Santoro NF, Warren MP. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017; 102(5):1413-1439.
https://doi.org/10.1210/jc.2017-00131
23. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2019;100(1):39-48.
24. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the Luteal Phase. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2015;42(1):135-151.
https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.10.003
25. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;10:CD009154.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub2
26. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, Petraglia F, Arck P, Blockeel C, van Amsterdam P, Pexman-Fieth C, Fauser BC. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reproductive Biomedicine Online*. 2019;38(2):249-259.
https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.11.017
27. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;7(7):CD003414.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD003414.pub3

Поступила 02.06.2020
Received 02.06.2020
Принята к печати 30.07.2020
Accepted 30.07.2020