

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Восточная
Европа

2024, том 14, № 1

Reproductive Health. Eastern Europe
International Scientific Journal

2024 Volume 14 Number 1

Только та любовь справедлива,
которая стремится к прекрасному,
не причиняя обид.

Демокрит



Иванова А.Ю., Мохорт Т.В.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО НАУЧНО ОБОСНОВАННОГО РУКОВОДСТВА 2023 ГОДА

ISSN 2226-3276 (print)
ISSN 2414-3634 (online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.1.011>



Иванова А.Ю.¹, Мохорт Т.В.² ✉

¹ ОДО «Семья и здоровье», Могилев, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Синдром поликистозных яичников: обновленные рекомендации международного научно обоснованного руководства 2023 года

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 18.01.2024

Принята: 29.01.2024

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее распространенное эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста, оказывающее влияние на весь жизненный цикл. СПКЯ связан не только с репродуктивными нарушениями, но и с метаболическими и психологическими особенностями.

В данной статье рассматриваются последние новшества в диагностике и лечении СПКЯ. Ключевые обновления включают упрощенный диагностический алгоритм и использование уровней антимюллера гормона как альтернативы ультразвуковому исследованию у взрослых. Констатируется признание более широких особенностей СПКЯ, включая метаболические факторы риска (нарушение углеводного обмена и дислипидемии), сердечно-сосудистые заболевания, апноэ сна, высокую распространенность психологических особенностей и высокий риск неблагоприятных исходов при беременности. Также сохраняется обоснование акцента на здоровом образе жизни, эмоциональном благополучии и качестве жизни. В алгоритме лечебных опций наряду с оральными контрацептивами и метформином указывается на потенциал использования инозитола.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, антимюллеров гормон, комбинированные оральные контрацептивы, метформин, инозитол

Ivanova A.¹, Mokhort T.² ✉

¹ LAC "Family and Health", Mogilev, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Polycystic Ovary Syndrome: Updated Recommendations of the International Science-Based Guide 2023

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the creation of the article.

Submitted: 18.01.2024

Accepted: 29.01.2024

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disease in women of reproductive age, affecting the entire life cycle. PCOS is associated not only with reproductive disorders, but also with metabolic and psychological characteristics.

This article discusses the latest innovations in the diagnosis and treatment of PCOS. Key updates include a simplified diagnostic algorithm and the inclusion of anti-muller hormone levels as an alternative to ultrasound in adults. There is recognition of broader features of PCOS, including metabolic risk factors (impaired carbohydrate metabolism and dyslipidemia), cardiovascular diseases, sleep apnea, high prevalence of psychological characteristics and high risk of adverse pregnancy outcomes. The rationale for the emphasis on a healthy lifestyle, emotional well-being and quality of life also remains. The algorithm of therapeutic options, along with oral contraceptives and metformin, indicates the potential use of inositol.

Keywords: polycystic ovary syndrome, anti-muller hormone, combined oral contraceptives, metformin, inositol

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее часто диагностируемое эндокринное заболевание среди женщин репродуктивного возраста, оказывающее влияние на весь жизненный цикл от подросткового возраста до постменопаузы. Распространенность его составляет от 10% до 13% женщин этого возраста и в зависимости от используемых критериев достигает 18%, что, к сожалению, не определяет своевременность диагностики [1, 2]. Клиническая практика в оценке и управлении СПКЯ остается несогласованной и имеет пробелы между доказательной базой и практической деятельностью. Международные рекомендации 2018 года по оценке и управлению СПКЯ внесли значимый вклад в унификацию диагностической и лечебной тактики, но дальнейшие исследования и систематические обзоры позволили дополнить и пересмотреть подходы к СПКЯ [3]. Это инициировало разработку обновленных рекомендаций по СПКЯ, направленных на расширение и упорядочение доказательных рекомендаций для диагностики, оценки, лечения и для улучшения качества жизни [4].

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

Как хорошо известно, согласно подходу, предложенному на Роттердамском конгрессе в 2003 году и подтвержденному последующими рекомендациями с незначительными вариациями, для верификации СПКЯ требуется наличие двух из трех нижеследующих критериев:

- 1) клинической/биохимической гиперандрогении;
- 2) менструальной дисфункции с нарушениями овуляции;
- 3) ультразвуковых признаков поликистозных яичников.

Одна из ключевых рекомендаций 2023 года включает возможность использования уровня антимюллерова гормона (АМГ) в качестве альтернативы ультразвуковому исследованию (УЗИ). Еще в 2017 году было обнаружено, что комбинация уровня АМГ (пороговое значение = 3,8 нг/мл) с наличием гиперандрогении (ГА) обладает 73%-ной чувствительностью и 99%-ной специфичностью для диагностики СПКЯ среди пациенток, у которых ранее был диагностирован СПКЯ в соответствии с Роттердамскими критериями [5].

АМГ – уникальный димерный гликопротеин, описанный А. Йостом в 1940-х годах, который принадлежит к суперсемейству TGFβ и играет важную роль в половой дифференцировке и регуляции фолликулогенеза [6, 9]. Свое название этот гормон получил из-за способности ингибировать развитие структур мюллеровых протоков у плодов мужского пола, поэтому он играет важную роль в половой дифференциации. Вторая, хорошо известная, роль, широко применяемая в практике, – это использование АМГ для оценки овариального резерва, так как существует зависимость между количеством фолликулов яичников и уровнем АМГ.

Гормональный профиль женщин с СПКЯ характеризуется повышенной частотой пульсаций гонадотропин-рилизинг-гормона, который стимулирует лютеинизирующий гормон (ЛГ), что увеличивает выработку андрогенов клетками теки яичников. Одновременно наблюдается повышенная выработка андрогенов из-за активности множества стероидогенных ферментов в клетках теки [7]. Кроме того, у женщин с СПКЯ регистрируется более высокий уровень АМГ [8]. Доказано, что у нормогонадотропных женщин с ановуляторным СПКЯ средний уровень АМГ в фолликулярной жидкости в 60 раз превышает уровень АМГ в сыворотке крови [9]. При этом уровни АМГ коррелируют с тестостероном, индексом свободных андрогенов, ЛГ, средним объемом яичников и количеством фолликулов при трансвагинальном УЗИ [10]. Приведенные факты легли в обоснование рекомендации по альтернативному использованию по отношению к УЗИ уровня АМГ, особенно при поликистозной морфологии яичников. В табл. 1 приведены рекомендации по использованию сывороточного уровня АМГ при СПКЯ [4].

Определение точек отсечения концентрации АМГ в сыворотке крови свидетельствует о наличии различий в различном возрасте. Пороговое значение АМГ >5,56 нг/мл было связано с СПКЯ в группе 21–25 лет, 4,01 нг/мл – в группе 26–30 лет, тогда как в самой старшей возрастной группе оно составляло 3,42 нг/мл [6].

Алгоритм диагностики СПКЯ, предложенный последними рекомендациями, включает несколько последовательных действий, основанных на различии фенотипов СПКЯ:

1. Нарушение менструального цикла в сочетании с клиническими признаками ГА, при исключении других причин, позволяет верифицировать СПКЯ. Важно помнить, что диагноз СПКЯ является диагнозом исключения, поэтому до

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

издания запрещается

Таблица 1
Рекомендации по использованию сывороточного уровня АМГ при СПКЯ [4]

Table 1 Recommendations for the use of serum AMH levels in PCOS [4]
Сывороточный АМГ может быть использован для определения поликистозной морфологии яичников у взрослых
АМГ в сыворотке крови следует использовать только в соответствии с диагностическим алгоритмом, отмечая, что у пациенток с нерегулярными менструальными циклами и ГА уровень АМГ не является необходимым для диагностики СПКЯ
Сывороточный АМГ не рекомендуется в качестве единственного теста для диагностики СПКЯ
АМГ в сыворотке крови пока не следует применять у подростков
Для определения поликистозной морфологии яичников можно использовать либо сывороточный АМГ, либо УЗИ, однако оба теста не следует проводить, чтобы ограничить чрезмерную диагностику
Лаборатории и медицинские работники должны быть осведомлены о факторах, влияющих на уровень АМГ в общей популяции, включая следующие: <ul style="list-style-type: none"> – уровень АМГ в сыворотке крови обычно достигает максимума в возрасте 20–25 лет в общей популяции; – уровень АМГ в сыворотке крови ниже у лиц с более высоким ИМТ; – уровень АМГ в сыворотке крови может быть снижен при текущем или недавнем применении комбинированных оральных контрацептивов (КОК); – уровень АМГ в сыворотке крови может варьироваться в зависимости от менструального цикла

использования диагностического алгоритма СПКЯ должны быть исключены другие причины менструальной дисфункции и ГА. С этой целью проводятся исследования для исключения патологии щитовидной железы, гиперпролактинемии, неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников и, по показаниям, акромегалии, гиперкортизолизма и другой патологии. Уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ не входят в современные критерии диагностики СПКЯ, но используются для диагностики типа гипогонадизма для определения тактики дальнейшего диагностического поиска. Кроме того, важно учитывать, что овуляторная дисфункция может развиваться при регулярных циклах, поэтому при необходимости подтверждения ановуляции рекомендуется оценить уровни сывороточного прогестерона (за 7 дней до предполагаемой менструации). Уровень прогестерона >3 нг/мл (>9,54 нмоль/л) свидетельствует о произошедшей овуляции.

2. Нарушение менструального цикла в сочетании с отсутствием клинической ГА, но с наличием биохимической ГА, при исключении других причин, позволяет верифицировать СПКЯ.
3. Только нарушение менструального цикла или только клиническая/биохимическая ГА в сочетании с сонографическими признаками поликистоза яичников, при исключении других причин, позволяют верифицировать СПКЯ (у подростков выставляется риск СПКЯ с последующим контролем, сонографические признаки неинформативны до 8 лет гинекологического возраста).
К группе риска СПКЯ также относятся:
 - женщины, у которых были отдельные признаки СПКЯ до начала приема пероральных контрацептивов;
 - женщины, у которых сохраняются признаки СПКЯ;
 - пациентки, которые значительно набрали вес в подростковом возрасте [4].

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

Поскольку в определении нарушений менструального цикла изменений не произошло, позволим не дублировать известные факты.

Гиперандрогения

Оценка ГА включает физикальное обследование на наличие симптомов и признаков клинической ГА, включая акне, выпадение волос по женскому типу и гирсутизм у взрослых, а также тяжелое акне и гирсутизм у подростков, которое предусматривает использование известных шкал: для оценки гирсутизма – модифицированной шкалы Ферримана – Голлвея, для оценки потери волос (андрогенной алопеции) – шкалы Ludwig/Olsen.

Для выявления гирсутизма в зависимости от этнической принадлежности наличие 4–6 баллов по шкале Ферримана – Голлвея является признаком, определяющим дополнительное обследование. Эта рекомендация основана на том, что самолечение является распространенным явлением и может ограничивать клиническую оценку в будущем. Критериями гирсутизма являются только терминальные волосы, которые могут достигать более 5 мм в длину при отсутствии лечения, различаться по форме и текстуре и обычно быть пигментированными.

На рис. 1 приведены проявления андрогенной алопеции, используемые при различных классификационных подходах. Для шкалы Людвига характерна регистрация диффузного выпадения волос, а шкала Ольсена основана на учете фронтальной потери волос.

Согласно классификации Людвига различают 3 стадии выраженности патологии:

- I стадия – истончение волос в теменной зоне, лобная полоска шириной 1–3 см остается неизменной;
- II стадия – явное истончение волос в теменной зоне;
- III стадия – выраженное истончение волос в широком участке лобно-теменно-височной области, волосы лобной части остаются неизменными.

Позже Ольсен описал вариант выпадения волос у женщин типа «рождественская елка», при котором облысение постепенно формируется вдоль центрального пробора на макушке с преимущественным истончением волос ближе к лобной зоне, но с уменьшением границы роста волос в лобной зоне. Различают три стадии:

- I – умеренное истончение волос;
- II – более выраженное истончение в сочетании с диффузным выпадением волос;
- III – изменения очень выражены, обращает на себя внимание диффузное истончение волос [11].

Также клинической ГА при СПКЯ может быть сочетание различных маркеров гиперандрогении – себореи, акне, гирсутизма и алопеции, которые могут суммироваться в САНА-синдром [12].

Признаки клинической ГА нуждаются в мониторинге, так как при ее усугублении требуется дополнительное обследование для исключения андрогенпродуцирующих опухолей и гипертекоза яичников. С другой стороны, динамика проявлений ГА должна учитываться при лечении.

Для диагностики биохимической ГА при установлении диагноза СПКЯ следует использовать уровни общего и свободного тестостерона (свободный тестостерон рекомендуется оценивать по расчетному индексу). В случаях отсутствия повышения тестостерона можно рассмотреть возможность измерения андростендиона и

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

издательства запрещается

"Reproductive health Eastern Europe", 2024, volume 14, № 1

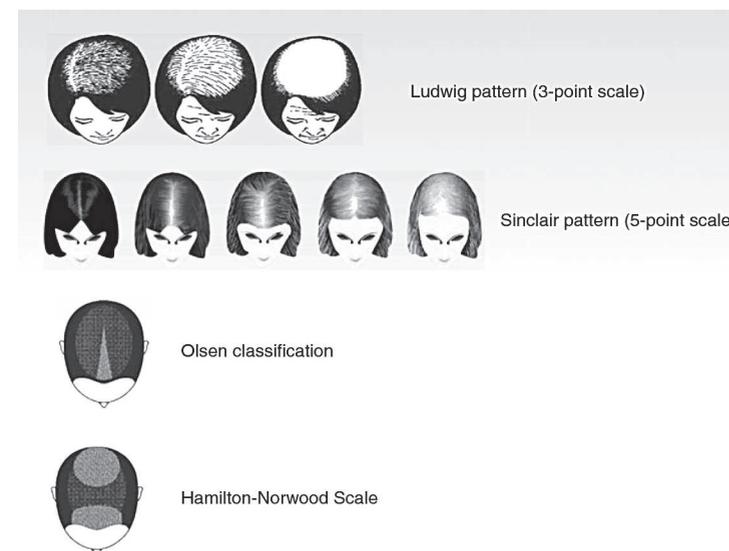


Рис. 1. Проявления андрогенной алопеции, используемые при различных классификационных подходах

Fig. 1. Manifestations of androgenic alopecia used in different classification approaches

дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС). Высказывается мнение о том, что сывороточный уровень андростендиона или комбинация андростендиона и свободного тестостерона может быть более чувствительным индикатором избытка андрогенов, связанных с СПКЯ, чем общий тестостерон [13]. В настоящее время бесспорно доказано, что оптимальными методами исследований уровня андрогенов являются жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией, доступность которых в клинической практике ограничена [4]. Оценка биохимической ГА имеет наибольшую ценность у пациенток с минимальными клиническими признаками гиперандрогении или без клинических признаков. В то же время трудно надежно оценить наличие биохимической ГА у женщин, принимающих пероральные контрацептивы (КОК), ввиду того, что они увеличивают уровень глобулина, связывающего половые стероиды, и снижают гонадотропинзависимое производство андрогенов. При необходимости оценки признаков биохимической ГА КОК нужно отменить минимум на 3 месяца, и в это время следует обеспечить другие методы контрацепции. Важным акцентом рекомендаций является указание на то, что повторные измерения андрогенов для долгосрочной оценки СПКЯ у взрослых имеют ограниченное значение. С другой стороны, значительное превышение референтных интервалов андрогенов диктует необходимость исключения других причин ГА, отличных от СПКЯ, включая опухоли яичников и надпочечников, врожденную дисфункцию яичников, синдром Кушинга, гипертекоз яичников, развивающийся после наступления менопаузы, ятрогенные причины и другие, некоторые андрогенпродуцирующие образования сопровождаются только слабым или умеренным увеличением уровней андрогенов.

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

«Репродуктивное здоровье Восточной Европы», 2024, том 14, № 1

7

Ультразвуковые признаки и морфология яичников

Наиболее точным ультразвуковым маркером для выявления поликистозной морфологии яичников у взрослых следует считать количество фолликулов в яичнике (follicle number per ovary (FNPO)), к дополнительным можно отнести количество фолликулов на поперечном срезе (the number of follicles in a single cross-section of the ovary (FNPS)) и объем яичников (OV).

Критерии СПКЯ должны основываться на избытке фолликулов (FNPO, FNPS) и/или увеличении яичников. Пороговые значения для диагностики поликистозной морфологии яичников: FNPO ≥ 20 на одном из яичников и OV ≥ 10 мл или FNPS ≥ 10 на одном из яичников. При необходимости ультразвукового исследования предпочтительным является вагинальный метод, так как он наиболее точен для диагностики СПКЯ. Трансабдоминальное УЗИ также может использоваться, но имеет свои маркеры и пороговые значения, в первую очередь должен оцениваться объем яичников с пороговым значением ≥ 10 мл или FNPS ≥ 10 в любом из яичников у взрослых. Из дополнительных особенностей отмечается, что образования, такие как кисты яичников, желтое тело, доминирующие фолликулы (≥ 10 мм) не должны включаться в расчет объема яичников [4].

После установления диагноза СПКЯ оценка и управление заболеванием должны включать в себя репродуктивные, метаболические, кардиоваскулярные, дерматологические, сомнологические и психологические рычаги, что определяется негативным влиянием заболевания на здоровье женщин.

Риски СПКЯ

Риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, возможно, смерти от этой патологии, бесспорно, повышен при СПКЯ. Предыдущие исследования показали, что субклинические маркеры ССЗ (коронарный кальциевый индекс, С-реактивный белок, толщина интима-медиа сонных артерий, эндотелиальная дисфункция и др.) чаще выявляются у женщин с СПКЯ [14]. Общий риск ССЗ у женщин до менопаузы низок, поэтому скрининг факторов риска в общей популяции не рекомендован, однако всем женщинам с СПКЯ следует проводить оценку факторов риска ССЗ независимо от возраста и индекса массы тела (ИМТ). Обязательными являются оценка артериального давления (АД) и липидного профиля (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, уровень триглицеридов) при установлении диагноза с дальнейшим регулярным контролем. Касательно АД указывается не только его ежегодный контроль, но и делается акцент на оценке его при планировании беременности или лечении бесплодия, учитывая высокий риск развития АГ во время беременности и связанных с этим осложнений [4].

Инсулинорезистентность (ИР) является патофизиологическим фактором в развитии СПКЯ, поэтому риск нарушений углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак и сахарный диабет 2-го типа (СД 2)) у этой категории пациенток высок, независимо от возраста и ИМТ. Для диагностики нарушения углеводного обмена женщинам с СПКЯ рекомендовано применять пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (ПГТТ), независимо от ИМТ. При невозможности проведения теста используется измерение глюкозы натощак и/или гликированного гемоглобина (HbA1c). Если ПГТТ не проводился до беременности, его следует предложить в первом триместре беременности и, обязательно, на

24–28-й неделях беременности. Оценивать гликемический статус следует при диагностике СПКЯ и периодически, каждые 1–3 года, в зависимости от индивидуальных факторов риска СД [4].

Предрасположенность к обструктивному апноэ сна у женщин с СПКЯ значительно выше по сравнению с женщинами без СПКЯ, независимо от ИМТ. У женщин с СПКЯ следует оценивать симптомы обструктивного апноэ сна (храп в сочетании с частыми пробуждениями во сне, дневной сонливостью и усталостью или по данным специальных опросников, например, Берлинского опросника) и направлять их для проведения полисомнографии для диагностики и определения тактики лечения [4].

У женщин с СПКЯ значительно повышен риск развития гиперплазии и рака эндометрия до менопаузы, но, учитывая, что общий риск развития рака эндометрия низкий, регулярный скрининг не рекомендуется. Факторами риска гиперплазии и рака эндометрия определены долгосрочная нерегулируемая аменорея, повышенная масса тела, СД 2. Стратегия профилактики включает регулирование менструального цикла и/или регулярную терапию прогестагенами [4].

Психологические аспекты являются важным компонентом СПКЯ. Рекомендуется проведение скрининга на депрессию, тревожное расстройство и нарушения пищевого поведения проверенными методами с целью выявления симптомов и риска самоповреждения, а также суицидальных намерений с определением дальнейшей лечебной тактики. Оптимальных интервалов для скрининга тревоги и депрессии нет, поэтому должен быть использован индивидуальный подход с учетом сопутствующих заболеваний и событий в жизни, включая перинатальный период. Проявления СПКЯ (повышенная масса тела, гирсутизм, расстройства настроения, бесплодие и др.) однозначно негативно сказываются на психосексуальной функции и самооценке тела. Женщинам с выявленной патологией должна быть предложена психотерапия в качестве лечения первой линии в соответствии с региональными рекомендациями [4].

Правильная диагностика и лечение СПКЯ необходимы для решения проблем пациенток, связанных с реализацией фертильной функции, а также для предотвращения метаболических, эндокринных, сердечно-сосудистых и других осложнений.

Управление образом жизни

Самым важным компонентом лечения СПКЯ является модификация образа жизни (МОЖ), так как ИР является патофизиологическим фактором в развитии СПКЯ и сопутствующих (ассоциированных) заболеваний. Мероприятия по МОЖ должны быть рекомендованы всем женщинам для улучшения репродуктивного статуса, метаболического здоровья, качества жизни, состава тела и управления весом (поддержание веса, предотвращение набора веса и/или небольшая потеря веса) [4, 15]. Оптимальным диетическим подходом называется средиземноморская диета.

Касательно физической активности отметим, что на сегодняшний день нет доказательств в пользу какого-либо одного типа и интенсивности физической активности при СПКЯ. Признано, что любая физическая активность будет полезна. Для предотвращения набора веса и поддержания здоровья взрослые (18–64 года) должны стремиться как минимум к 150–300 минутам активности умеренной интенсивности или 75–150 минутам активности высокой интенсивности в неделю или эквивалентной комбинации обоих видов, распределенной на протяжении недели, в комплексе

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

издания запрещается

"Reproductive health Eastern Europe", 2024, volume 14, № 1

«Репродуктивное здоровье Восточной Европы», 2024, том 14, № 1

9

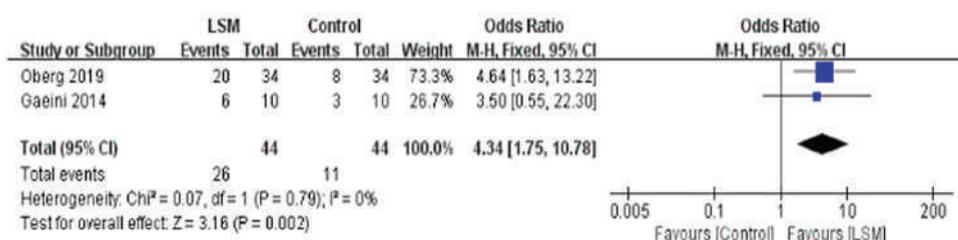


Рис. 2. Изображение результатов индивидуальных исследований в метаанализе по оценке влияния модификации образа жизни на менструальный цикл
Fig. 2. Depicting the results of individual studies in a meta-analysis assessing the effects of lifestyle modification on the menstrual cycle

с силовыми упражнениями, укрепляющими мышцы. Для поддержания нормального веса и предотвращения возврата веса нагрузка должна быть увеличена до 250 минут в неделю умеренной интенсивности или 150 минут высокой интенсивности. Подростки должны стремиться минимум к 60 минутам физической активности умеренной или высокой интенсивности в день, включая укрепляющую мышцы и кости по меньшей мере 3 раза в неделю [4].

В последнем обзоре баз данных Ovid-Medline, Ovid-EMBASE и Cochrane Library было отмечено, что группа, которая подверглась изменению образа жизни, продемонстрировала значительное улучшение репродуктивной функции по сравнению с контрольной группой. Комбинированная терапия с диетой и физическими упражнениями привела к повышению уровня инсулина натощак, достигнутая умеренная потеря веса (минимум на 5%) привела к улучшению метаболического индекса и улучшению менструальных циклов (рис. 2). Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные о том, что МОЖ является многообещающим терапевтическим подходом, который может быть использован при лечении пациенток с СПКЯ и ожирением [15].

Лекарственная терапия

Комбинированные оральные контрацептивы. Фармакологическим лечением первой линии являются КОК, которые могут быть рекомендованы взрослым репродуктивного возраста для лечения гирсутизма и/или нерегулярных менструальных циклов и подросткам из группы риска или с четким диагнозом СПКЯ. При лечении СПКЯ актуально понимание «неконтрацептивных» эффектов КОК и нет данных, которые позволяют рекомендовать конкретные типы или дозы прогестинов, эстрогенов или комбинации КОК. Также нет однозначных клинических преимуществ использования высоких доз этинилэстрадиола (≥ 30 мкг) по сравнению с низкими дозами этинилэстрадиола (< 30 мкг) при лечении у взрослых с СПКЯ. Основные благоприятные эффекты КОК при СПКЯ включают следующие:

- непосредственную ингибицию секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и подавление пика ЛГ, который необходим для овуляции (прогестинный компонент КОК);
- снижение секреции ЛГ гипофизом, что приводит к уменьшению продукции андрогенов в яичниках;

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

издательства запрещается

- эстрогенный компонент способствует повышению образования в печени глобулина, связывающего половые стероиды, и снижению сывороточного уровня свободного тестостерона;
- регуляция менструального цикла служит профилактикой гиперплазии эндометрия, связанной с ановуляцией;
- уменьшение кожных проявлений ГА;
- надежную контрацепцию, если таковая необходима.

Кроме того, использование КОК приводит к снижению риска развития рака эндометрия и яичников почти на 30%, при этом степень снижения риска находится в зависимости от длительности применения КОК [16].

При назначении КОК у пациенток с СПКЯ используются общие принципы по определению противопоказаний, разработанные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и др., которые регулярно обновляются [17].

Препараты этинилэстрадиола и ципротерона ацетата (ЦПА) в дозе 35 мкг следует рассматривать в качестве терапии второй линии по сравнению с другими КОК. ЦПА обладает максимальной антиандрогенной активностью из всех прогестагенов, что определяет широкий потенциал его использования в виде моноформы при лечении ГА. Использование ЦПА при лечении СПКЯ логично, но имеет ограничения, связанные с длительностью и используемыми дозами. Комитет по безопасности ЕМА рекомендовал, чтобы лекарства с ежедневными дозами ЦПА 10 мг или более применялись только при андрогензависимых состояниях, при неэффективности других вариантов лечения и с постепенным снижением до минимальной эффективной дозы после получения [18]. Эти рекомендации явились следствием доказанного повышения риска развития менингиомы с возрастанием кумулятивных доз [19].

При назначении КОК взрослым и подросткам с СПКЯ и подросткам из группы риска СПКЯ важно устранить основные симптомы и рассмотреть возможность применения других методов лечения, в том числе косметических. Относительные и абсолютные противопоказания (табл. 2), а также побочные эффекты КОК должны быть рассмотрены и стать предметом индивидуального обсуждения.

Необходимо учитывать специфические особенности СПКЯ, такие как более высокий вес и факторы риска ССЗ [4]. СПКЯ рассматривается как протромботическое состояние, поэтому увеличение риска ВТЭ у женщин с СПКЯ в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией не является удивительным, но использование КОК сопровождается снижением риска ВТЭ на 20% [20]. Вопрос о риске ВТЭ в случаях использования КОК при СПКЯ остается нерешенным. Несмотря на высказанное предположение о снижении риска ВТЭ у женщин с СПКЯ, использующих КОК, эти результаты требуют подтверждения. В то же время абсолютный риск ВТЭ, связанный с использованием КОК, низок у молодых здоровых женщин с СПКЯ или без него, поэтому важна индивидуализация назначения КОК.

Метформин. ИР задокументирована в исследованиях с использованием «золотого стандарта» – метода эугликемического клэмпа – у 75% женщин с СПКЯ. Хотя оценка ИР не включена в диагностические критерии СПКЯ, решающая роль этого метаболического нарушения в порочном круге патогенеза СПКЯ не вызывает сомнений. Метформин может рассматриваться в качестве монотерапии у взрослых с СПКЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м² для оптимизации антропометрических и метаболических показателей, включая ИР, гликемию и липидный профиль. Также вариант монотерапии

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

Таблица 2
Абсолютные и относительные противопоказания к использованию КОК [17]**
Table 2
Absolute and relative contraindications to the use of combined oral contraceptives [17]**

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Первые 6 недель после родов, при грудном вскармливании. Первые 21 день после родов, при отсутствии грудного вскармливания, но при наличии других факторов риска* ВТЭ	От 6 недель до <6 месяцев после родов, при грудном вскармливании. Первые 21 день после родов, если нет грудного вскармливания. В первые 42 дня после родов, при отсутствии грудного вскармливания, но при наличии других факторов риска* развития ТГВ
Возраст ≥35 лет и курение ≥15 сигарет в день	Возраст ≥35 лет и курение <15 сигарет в день
Артериальная гипертензия с измерением АД ≥160/100 мм рт. ст.	АГ, контролируемая с помощью лекарств или измерений АД в диапазоне 140–159/90–99 мм рт. ст.
СД длительностью >20 лет	Симптоматическое заболевание желчного пузыря
СД с микрососудистыми осложнениями	В анамнезе холестаз, связанный с применением оральных контрацептивов
Острый гепатит	Использование рифампицина или рифабутина
Тяжелый цирроз печени	Использование противосудорожных препаратов
Опухоли печени (гепатоцеллюлярная аденома или карцинома)	
Мигрень с аурой	Мигрень без ауры
Текущий диагноз рака	Наличие в анамнезе рака молочной железы, излеченного в течение ≥5 лет
Наличие в анамнезе или имеющийся диагноз тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоза легочной артерии. Длительная иммобилизация из-за обширной операции. Известные тромбогенные мутации. Системная красная волчанка с положительными или неизвестными фосфолипидными антителами	

Примечания: * предшествующая венозная тромбозная эмболия (ВТЭ), тромбофилия, неподвижность, переливание крови при родах, индекс массы тела >30 кг/м², послеродовое кровотечение, сразу после кесарева сечения, преэклампсия и курение; ** перевод не валидирован.

метформин можно рассмотреть у подростков с риском или с СПКЯ для регулирования циклов, также как и у взрослых с СПКЯ и ИМТ <25 кг/м², однако доказательства эффективности такого подхода ограничены.

При назначении метформина следует учитывать, что:

- метформин и МОЖ имеют схожую эффективность;
- легкие побочные эффекты, включая диспепсии, обычно зависят от дозы и являются преходящими;
- для минимизации побочных эффектов рекомендуется начинать терапию с низкой дозы, с увеличением на 500 мг в течение 1–2 недель – до 2500 мг у взрослых и 2000 мг у подростков, или использования пролонгированных форм, что может уменьшить побочные эффекты и улучшить комплаентность;

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

издательства запрещается

- длительное использование метформина может быть связано с низкими уровнями витамина В₁₂, особенно в группах риска (например, при СД, после бариатрической/метаболической хирургии, при пернициозной анемии и вегетарианской диете) [21].

Комбинация КОК и метформина допустима, но предполагает небольшую дополнительную клиническую пользу по сравнению с КОК или метформинотерапией в отдельности у взрослых с СПКЯ и ИМТ ≤30 кг/м², однако в группах с высоким метаболическим риском (ИМТ >30 кг/м², факторы риска СД, предиабет и др.) степень пользы от применения метформина возрастает. В случае противопоказания, непереносимости или плохой переносимости КОК метформин может рассматриваться для регуляции менструальных циклов. Недавно опубликованный метаанализ 25 статей продемонстрировал доказательства регуляции менструальных циклов с помощью монотерапии метформинотерапией у женщин с СПКЯ. В то же время комбинация метформина с КОК сопровождалась более значимыми изменениями по восстановлению менструальных циклов [22].

Сравнительно новыми являются данные по использованию метформина у беременных с СПКЯ. Доказано, что назначение метформина не предотвращает:

- сахарный диабет, впервые выявленный при беременности;
- поздний выкидыш (от 12 недель + 1 день до 21 недели + 6 дней срока беременности);
- АГ беременных;
- преэклампсию;
- макросомию или массу тела при рождении ≥4000 г.

Применение метформина можно рассматривать при некоторых обстоятельствах, например, для уменьшения риска преждевременных родов и ограничения избыточной гестационной прибавки массы тела у беременных с СПКЯ [4].

Лекарственные препараты для лечения ожирения, в том числе агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП-1) лираглутид и семаглутид, а также ингибитор желудочных и панкреатических липаз орлистат, могут быть рассмотрены в дополнение к вмешательству в МОЖ для лечения лишнего веса у взрослых с СПКЯ в соответствии с общими рекомендациями. В таких ситуациях обязательно должны быть обсуждены вопросы параллельной эффективной контрацепции для женщин фертильного возраста, принимающих АР ГПП-1, поскольку данные о безопасности этого класса препаратов при беременности отсутствуют.

АР ГПП-1 не только снижают массу тела, но и могут влиять на механизмы, участвующие в ИР, включающие увеличение экспрессии переносчиков глюкозы в инсулин-независимых тканях, уменьшение воспаления, снижение окислительного стресса и модуляцию липидного обмена. Они также имеют тенденцию улучшать фертильность либо за счет увеличения выброса ЛГ при ингибировании гипоталамо-гипофизарной системы вследствие гиперэстрогении, обусловленной ожирением, либо за счет снижения слишком высокого уровня ЛГ, сопровождающего гиперинсулинемию [23]. При совместном принятии решений при обсуждении использования АР ГПП-1 необходимо учитывать побочные эффекты и потенциальную необходимость длительного применения для контроля веса, учитывая высокий риск восстановления веса после прекращения приема и отсутствие данных о безопасности длительного лечения [4].

Бариатрическая/метаболическая хирургия также может быть рассмотрена для улучшения снижения веса, других проявлений метаболического синдрома и СПКЯ

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

(включая гирсутизм, нерегулярные менструальные циклы, ановуляцию и частоту наступления беременности) в соответствии с общепопуляционными рекомендациями.

СПКЯ является метаболическим заболеванием и при более низком пороге ИМТ может рассматриваться как показание к бариатрической/метаболической хирургии, как и другие метаболические состояния, включая диабет. В исследовании 90 женщин с СПКЯ с наблюдением в течение 12 мес. в хирургической группе частота полной ремиссии СПКЯ (6 последовательных регулярных менструальных циклов) составила 78% против 15% в группе лекарственной терапии. Авторы не наблюдали различий в индексе свободных андрогенов, морфологии яичников, а логистический регрессионный анализ показал, что конечный ИМТ был основным фактором, влияющим на ремиссию СПКЯ [24].

Поскольку полная ремиссия СПКЯ у пациентов с ожирением зависит от конечного ИМТ после снижения веса, поэтому бариатрическая хирургия должна быть приоритетной для этих пациенток. Женщинам следует тщательно разяснять вероятность быстрого восстановления фертильности и необходимость использования эффективных методов контрацепции, в идеале до операции. Даже если беременность желательна, контрацепцию следует продолжать до достижения стабильного веса (обычно через 1 год), чтобы избежать значительно повышенного риска задержки роста плода, преждевременных родов, малых для гестационного возраста, осложнений беременности и длительной госпитализации ребенка [4].

Использование инозитола. Инновационной рекомендацией является использование инозитола, несмотря на ограниченный потенциал улучшения метаболических показателей, а также овуляции, гирсутизма и массы тела [4]. В то же время на потенциале использования инозитола, данные о котором накапливаются в течение последних лет, хочется остановиться подробнее. Инозитолы являются медиаторами, поэтому их дефицит у пациенток с СПКЯ рассматривается в качестве одной из причин ИР [25]. Метаболические эффекты инозитола реализуются в его инсулиномиметических свойствах (мио-инозитол и D-хиро-инозитол), что проявляется снижением постпрандиальной гликемии [26]. Установлено, что обе указанные изоформы инозитола способствуют нормализации функции яичников и метаболических показателей у женщин с СПКЯ [27]. К настоящему времени известно, что инозитол способен улучшать фолликулогенез, повышать качество эмбрионов и увеличивать частоту наступления овуляции при стимуляции яичников для применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с СПКЯ [28, 29].

Несмотря на объединение мио-инозитола и D-хиро-инозитола в последних рекомендациях без указания их различий, таковые все-таки существуют. На периферическом уровне мио-инозитол превращается в D-хиро-инозитол с помощью специфического фермента эпимеразы, активность которой находится в зависимости от гиперинсулинемии. В условиях гиперинсулинемии и ИР, характерных для СПКЯ, инсулин стимулирует необратимое превращение мио-инозитола в D-хиро-инозитол, вызывая резкое сокращение уровня мио-инозитола, что представляет опасность для фолликулогенеза. У женщин с СПКЯ и гиперинсулинемией регистрируется повышенный к эпимеризации ДХИ в яичнике, что влечет за собой увеличение соотношения D-хиро-инозитола и мио-инозитола, что, в свою очередь, приведет к дефициту мио-инозитола в яичнике. Истощение мио-инозитола сопровождается нарушением

сигналинга ФСГ и фолликулогенеза и может быть причиной плохого качества яйцеклеток, полученных в программах ВРТ. В исследовании Chiu T.T. с соавт. у 53 пациенток, проходящих процедуру ЭКО при бесплодии (исключая СПКЯ, мужской фактор и диабет), проводилось проспективное изучение ооцитов (количество, объем ооцита, содержание мио-инозитола в фолликулярной жидкости, в плазме крови, корреляция с эмбриогенезом и др.). В результате было доказано, что в качественных ооцитах выше содержание мио-инозитола, который играет важную роль в формировании фолликула и качественного ооцита [30]. В другом сравнительном исследовании оценивались 54 пациентки с СПКЯ, получавшие различные дозы D-хиро-инозитола перед проведением процедуры ВРТ, было доказано, что увеличение дозы D-хиро-инозитола ухудшает качество яйцеклеток и реакцию яичников [31]. В то же время использование 4000 мг мио-инозитола в сутки и 400 мкг фолиевой кислоты в сутки в течение 12 недель является безопасным и перспективным способом уменьшения выраженности симптомов и эффективного лечения бесплодия при СПКЯ. Такое лечение сопровождалось снижением уровня тестостерона, повышением уровня прогестерона. Кроме того, в ходе исследования выяснилось, что терапия мио-инозитолом у женщин с СПКЯ приводит к улучшению показателей оплодотворения и четкой тенденции повышения качества эмбрионов, то есть использование мио-инозитола улучшает результаты протоколов ЭКО для пациенток с СПКЯ [32]. Перечисленные опции, обеспечиваемые приемом мио-инозитола, привели к появлению исследований по сопоставимости его с метформинном [33]. В последнем метаанализе отмечено отсутствие различий влияния метформина и мио-инозитола на менструальный цикл, в то время как побочных эффектов было гораздо меньше при использовании мио-инозитола [34]. В РКИ Nazirudeen R. и соавт. было проведено сравнение мио-инозитола с метформинном и монотерапии метформинном. Регулярность менструального цикла улучшилась в обеих группах, причем значительно большее улучшение наблюдалось в группе, получавшей комбинированную терапию. По результатам оценки качества жизни по опроснику PCOSQ также лучшие результаты были отмечены при использовании комбинированной терапии мио-инозитолом и метформинном, хотя различий в показателях фертильности, уровней ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, АМГ, свободного тестостерона отмечено не было. Тем не менее, авторы считают, что добавление мио-инозитола к метформину оказывает дополнительное действие, вызывая улучшение регулярности менструального цикла и качества жизни у женщин с СПКЯ [35]. Хотя последние рекомендации указывают на предпочтительность использования монотерапии метформинном [4], все большее количество исследователей отмечают потенциальную пользу комбинированной терапии [36]. Учитывая, что длительное использование метформина может привести к низким уровням витамина B₁₂, особенно в группах риска (например, при СД, после бариатрической/метаболической хирургии, при пернициозной анемии и вегетарианской диете) [21], поэтому для присоединения к метформину стоит обратить внимание на комбинированные препараты, содержащие одновременно мио-инозитол и витамин B₁₂.

Также появился пул исследований по использованию различных комбинаций мио-инозитола и D-хиро-инозитола с дополнительными соединениями (микро- и макроэлементы, витамины, α-липоевая кислота) [37–40]. Некоторые из приведенных комбинаций приводят к оптимизации метаболических эффектов, хотя мощность этих исследований незначительна. Особый интерес представляет комбинация

мио-инозитола с активной формой фолиевой кислоты (глюкозаминовой солью (6S)-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты), что обусловлено высокой вероятностью нарушений фолатного статуса с развитием гипергомоцистеинемии при СПКЯ и избыточной массе тела и негативным влиянием этих проявлений на формирование дефектов нервной трубки и других пороков развития плода. Актуальность этой проблемы связана с повышенной частотой мутаций гена MTHFR у женщин с СПКЯ (в 3–4 раза чаще, чем в популяции), что приводит к нарушениям перехода фолиевой кислоты в активную форму и развитию гипергомоцистеинемии, негативное влияние которой на метаболизм андрогенов изучается с 60-х годов прошлого века. Высказываются предположения о том, что гипергомоцистеинемия является причиной нарушения структуры и функции эндотелия, ангиогенеза, фолликулогенеза и формирования доминантного фолликула [41]. Результаты исследований показывают, что у пациенток с СПКЯ в 3 раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, являющаяся фактором риска сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим пациенткам с СПКЯ важно нормализовать фолатный статус не только в целях профилактики развития ВПР, но и потенциала влияния на течение СПКЯ [42]. Таким образом, женщины с СПКЯ могут использовать комбинированные препараты, содержащие мио-инозитол и активную форму фолиевой кислоты, при наличии у них ближайших репродуктивных планов в качестве прегравидарной подготовки для улучшения репродуктивной функции и профилактики гипергомоцистеинемии, а также без наличия репродуктивных планов – для нормализации баланса гормонов, улучшения качества жизни и регуляции менструального цикла.

Поскольку проявления ГА являются важным компонентом СПКЯ, оказывающим влияние не только на фертильность, но и на качество жизни женщин, антиандрогенные препараты могут быть рассмотрены для лечения гирсутизма, если ответ на КОК и/или косметические процедуры неудовлетворительный после 6 месяцев применения. Также антиандрогены являются альтернативой КОК при наличии противопоказаний или плохой переносимости.

Учитывая негативное психологическое воздействие внешних признаков ГА, возможно сочетание антиандрогенов в комбинации с КОК, однако отсутствует доказательная база для популяции с СПКЯ. В случаях, когда беременность возможна, женщины должны быть информированы о повышении рисков неполного развития наружных половых органов у плодов мужского пола (недостаточной вирилизации) при применении антиандрогенов, поэтому использование эффективных средств контрацепции обязательно.

При назначении препаратов антиандрогенного действия следует учитывать ограниченность доказательств по их применению при СПКЯ. В табл. 3 приведены сведения о наиболее используемых препаратах антиандрогенов.

В последнем систематическом обзоре с элементами метаанализа приведены данные, которые не подтверждают предпочтительность использования антиандрогенов по сравнению с КОК для лечения ГА при СПКЯ, и обосновывается их назначение в случаях, когда КОК противопоказаны, плохо переносятся или не дают оптимальный ответ как минимум через 6 месяцев, с учетом клинического контекста и индивидуальных факторов риска и характеристик [43].

Косметические процедуры следует рассматривать для уменьшения лицевого гирсутизма, учитывая связь с депрессией, тревогой и качеством жизни у женщин с

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения издательства запрещается

Таблица 3
Характеристики препаратов антиандрогенов, используемых для лечения СПКЯ
Table 3
Characteristics of antiandrogen drugs used to treat PCOS

Препарат	Рекомендуемая доза	Риски
Спиринолактон	25–100 мг/сут	Минимальный риск побочных эффектов, возможны «прорывные» кровотечения
Ципротерона ацетат	Менее 10 мг/сут	Повышение риска тромбообразования. В дозах ≥ 10 мг не рекомендуется из-за повышенного риска, в том числе развития менингиомы
Финастерид	5 мг/сут	Высокий риск токсического действия на печень при использовании высоких доз (до 400 мг/сут)
Флутамид	125–250 мг/сут	Очень высокий риск токсического действия на печень
Бикалутамид	50–159 мг/сут	Очень высокий риск токсического действия на печень

СПКЯ. Рекомендуется использование механических, лазерных и световых воздействий. Есть мнение, что женщинам с СПКЯ требуется больше сеансов лазерного лечения, что обусловлено истинной ГА [4].

Беременность

При планировании беременности женщина с СПКЯ должна быть информирована о необходимости проведения профилактических мероприятий до зачатия, которые включают оценку веса и ИМТ с мотивированием к нормализации веса и модификации образа жизни. Актуальность этой рекомендации основана на потенциальном негативном воздействии избыточного веса на течение беременности.

Беременные женщины с СПКЯ имеют повышенный риск:

- более высокого гестационного прироста массы тела;
- выкидыша;
- СД, развившегося во время беременности (включая гестационный);
- АГ беременных и преэклампсии;
- задержки внутриутробного развития, рождения малых для гестационного возраста детей с низким весом при рождении;
- преждевременных родов;
- кесарева сечения [44].

В качестве рекомендаций должны быть рассмотрены, наряду с оптимизацией веса и АД, депривация курения, использования алкоголя, прием фолиевой кислоты (в дозе до 800 мг/сут для женщин с ИМТ >30 кг/м²), физическая активность, сон, психическое, эмоциональное и сексуальное здоровье. ПГТТ следует предлагать всем женщинам с СПКЯ при планировании беременности или обращении за лечением бесплодия, учитывая высокий риск гипергликемии и связанных с ней сопутствующих заболеваний во время беременности. Если ПГТТ не проводится на этапе до зачатия, его следует предложить при первом визите к акушеру-гинекологу и повторить на сроке 24–28 недель беременности.

Женщины с СПКЯ не имеют повышенного риска рождения крупных для гестационного возраста детей, макросомии и инструментальных родов [4]. Вспомогательные репродуктивные технологии у женщин с СПКЯ следует рассматривать как не создающие дополнительного риска выкидыша, преждевременных родов, нарушения

© Любое воспроизведение материалов без письменного разрешения

роста плода и кесарева сечения по сравнению с тем, который наблюдается у женщин без СПКЯ [4].

Отдельные рекомендации посвящены возможностям стимуляции овуляции (кломифеном, летрозолом или гонадотропинами), потенциалу хирургического лечения и использования ВРТ, но эти опции выходят за рамки данной публикации [4].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Teede H., Deeks A., Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8(1):41.
2. Azziz R., Carmina E., Chen Z. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(1):16057.
3. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–1618.
4. Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *JCEM.* 2023;108(10):2447–2469.
5. Bani Mohammad M., Majidi Seghinsara A. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):17–21.
6. Timur H.T., Cimrin D., GURSOY Doruk O., Dogan O.E. Determining the age group-based cut-off values of serum anti-Müllerian hormone concentrations to diagnose polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(6):855–863.
7. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.* 2012;33:981–1030.
8. Pigny P., Merlen E., Robert Y. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *JCEM.* 2003;88:5957–5962.
9. Das M., Gillott D.J., Saridogan E., Djahanbakhch O. Anti-Müllerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2008;23:2122–2126.
10. Laven J.S.E., Mulders A.G., Visser J.A. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *JCEM.* 2004;89:318–323.
11. Olsen E.A. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:570–580.
12. Orfanos C.E., Adler Y.D., Zouboulis C.C. The SAHA syndrome. *Horm Res.* 2000;54(5-6):251–258.
13. Yi W., Zhang M., Yuan X. A Model Combining Testosterone, Androstenedione and Free Testosterone Index Improved the Diagnostic Efficiency of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract.* 2023;29(8):629–636.
14. Osibogun O., Ogunmoroti O., Michos E.D. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):399–404.
15. Kim C.H., Lee S.H. Effectiveness of Lifestyle Modification in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel).* 2022;12(2):308. doi: 10.3390/life12020308
16. Karlsson T., Johansson T., Hoglund J. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian and endometrial cancers. *Cancer Res.* 2021;81:1153–1162.
17. Curtis K.M., Tepper N.K., J. *Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet].* Geneva: WHO; 2015 [cited 2021 Mar 26]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>. 40.
18. *Restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk, EMA, 2020/147755/2020.*
19. Weill A., Nguyen P., Labidi M. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ.* 2021;372:m37. doi: 10.1136/bmj.n379, 14
20. Dinger J., Do Minh T., Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016;94:328–339.
21. Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N.D. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015;10(1):93–102.
22. Tejpal C., Poudel I., Jahan N. Is Metformin the Answer for Distressed Females with Menstrual Irregularities? *Cureus.* 2019;11(8):e5460.
23. Bednarz K., Kowalczyk K., Cwynar M. The Role of GIP-1 Receptor Agonists in Insulin Resistance with Concomitant Obesity Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4334.
24. Hu L., Ma L., Xia X. Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2022;107(8):e3217–e3229.
25. Saleem F., Rizvi S.W. New Therapeutic Approaches in Obesity and Metabolic Syndrome Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* 2017;9(11):e1844. doi: 10.7759/cureus.1844
26. Croze M.L., Soulaige C.O. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie.* 2013;95(10):1811–1827. doi: 10.1016/j.biochi.2013.05.011
27. Pizzo A., Lagana A.S., Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(3):205–208.
28. Garg D., Tal R. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1979654.
29. Monastra G., Unfer V., Harrath A.H., Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(1):1–9.
30. Chiu T.T., Rogers M.S. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod.* 2002;17(6):1591–1596.
31. Isabella R., Raffone E. CONCERN: Does ovary need D-chiro-inositol? *J Ovarian Res.* 2012;5(1):14. doi: 10.1186/1757-2215-5-14
32. Regidor P.A., Schindler A.E., Lesoine B. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2018;34(2):11/hmbci.2018.34.issue-2/hmbci-2017-0067/hmbci-2017-0067.xml.

33. Fruzzetti F., Perini D., Russo M. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(1):39–42.
34. Ravn P., Gram F., Andersen M.S. Myo-inositol vs. Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Metabolites.* 2022;12(12):1183.
35. Nazirudeen R., Sridhar S., Priyanka R. A randomized controlled trial comparing myo-inositol with metformin versus metformin monotherapy in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;99(2):198–205.
36. Bahadur A., Arora H., Ravi A.K. Comparison of Clinical, Metabolic and Hormonal Effects of Metformin Versus Combined Therapy of Metformin With Myo-inositol Plus D-Chiro-Inositol in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. *Cureus.* 2021;13(6):e15510. doi: 10.7759/cureus.15510
37. Januszewski M., Issat T., Jakimiuk A.A. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol.* 2019;90(1):7–10.
38. Fruzzetti F., Fidecicchi T., Palla G. Long-term treatment with alpha-lipoic acid and myo-inositol positively affects clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(2):152–155.
39. Bezerra Espinola M.S., Bilotta G., Aragona C. Positive effect of a new supplementation of vitamin D₃ with myo-inositol, folic acid and melatonin on IVF outcomes: a prospective randomized and controlled pilot study. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(3):251–254.
40. Pacchiarotti A., Carlomagno G., Antonini G. Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(1):69–73.
41. Orio F., Palomba S., Cascella T. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *JCEM.* 2004;89:9:4588–4593.
42. Killeen S.L., Donnellan N., O'Reilly S.L. Using FIGO Nutrition Checklist counselling in pregnancy: A review to support healthcare professionals. FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;160(Suppl 1):10–21.
43. Alesi S., Forslund M., Melin J. Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine.* 2023;63:102162.
44. Palomba S., de Wilde M.A., Falbo A. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update.* 2015;21(5):575–592.



Miofolik



1 sachet в день
в течение 3-6 месяцев

Содержание 1 sachet Miofolik:

Мио-инозитол – 1500 мг

Фолиевая кислота 4-го поколения – 200 мкг

Кальций – 62 мг

Витамин В12 – 2,5 мкг

РЕКЛАМА. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ. НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ.
Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Производитель: Эфферта Сп. з о.о.
Заявитель: Амакса Фарма ЛТД. СГР № АМ.01.48.01.003.R.000117.07.19 от 29.07.2019.

