

Гормональная контрацепция у женщин с синдромом поликистозных яичников: контрацептивные и неконтрацептивные эффекты. Клиническая лекция

О.А. Пустотина[✉]

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Клиническое разнообразие синдрома поликистозных яичников (СПЯ) вызывает значительные трудности в диагностике заболевания, вследствие чего многие женщины остаются без лечения. В статье детально разбираются алгоритм диагностики и патогенез СПЯ, а также негативное влияние СПЯ на репродуктивное и общее здоровье женщин. Обосновывается необходимость применения комбинированной гормональной контрацепции как для предотвращения нежелательной беременности, так и для снижения рисков, ассоциированных с СПЯ, а также приводятся преимущества назначения хлормадинонсодержащего комбинированного орального контрацептива у женщин с гиперандрогенией.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, гормональная контрацепция, хлормадина ацетат

Для цитирования: Пустотина О.А. Гормональная контрацепция у женщин с синдромом поликистозных яичников: контрацептивные и неконтрацептивные эффекты. Клиническая лекция. Гинекология. 2024;26(4):311–317. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203083

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: Contraceptive and non-contraceptive effects. A clinical lecture

Olga A. Pustotina[✉]

Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The clinical diversity of polycystic ovary syndrome (PCOS) makes the diagnosis challenging, leaving many women untreated. The article deals in detail with the PCOS diagnosis algorithm and pathogenesis, as well as the adverse impact of PCOS on the reproductive and overall health of women. The necessity of using combined hormonal contraception both to prevent unwanted pregnancy and to reduce the risks associated with PCOS is justified, and the advantages of a chlormadinone-containing combined oral contraceptive in women with hyperandrogenism are given.

Keywords: insulin resistance, hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, hormonal contraception, chlormadinone acetate

For citation: Pustotina O.A. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: Contraceptive and non-contraceptive effects. A clinical lecture. Gynecology. 2024;26(4):311–317. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203083

В настоящее время синдром поликистозных яичников (СПЯ) является самым трудно диагностируемым заболеванием в гинекологии [1], что обусловлено выраженным разнообразием клинической картины [2]. Несмотря на многолетние попытки ученых объединить и систематизировать клинические проявления СПЯ, до 70% случаев заболевания остаются не диагностированными [3], а большинство женщин не получают лечения. Даже при установленном диагнозе лечебно-профилактические мероприятия часто не проводят, что, видимо, обусловлено недостаточным пониманием патогенеза заболевания и ассоциированных с ним рисков для репродуктивного и общего здоровья женщин. В статье представлен алгоритм диагностики СПЯ, изложены основные звенья патогенеза заболевания и обоснована важность назначения гормональной контрацепции (ГК) с целью не только защиты от нежелательной беременности, но и снижения рисков, ассоциированных с СПЯ.

Критерии диагностики СПЯ

Согласно обновленным в 2023 г. международным рекомендациям [4] диагноз СПЯ устанавливается на основании Роттердамских критериев [5], среди которых:

- 1) **овуляторная дисфункция** (менструальный цикл – МЦ < 21 или > 35 дней, или олиго-ановуляция по данным ультразвукового исследования – УЗИ);
- 2) **гиперандрогения клиническая** (акне/гирсутизм) и/или биохимическая (повышенный сывороточный уровень свободного и/или общего тестостерона, индекс свободных андрогенов);
- 3) **поликистозные яичники по данным УЗИ** (≥ 20 фолликулов в каждом яичнике и/или объем яичника ≥ 10 мл³) или **повышенный сывороточный уровень антимюллерова гормона (АМГ)**.

Следует отметить, что ни один из критериев не является постоянным и обязательным для СПЯ. Для подтверждения диагноза СПЯ необходимо наличие 2 из них при исключе-

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Пустотина Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: pustotina@gmail.com

[✉]Olga A. Pustotina – D. Sci. (Med.), Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: pustotina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6117-7270

нии других причин нарушений МЦ и гиперандрогении, среди которых заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия, неклассическая форма врожденной гиперплазии надпочечников, а также более редкие – гипогонадотропный гипогонадизм, болезнь Кушинга и андрогенпродуцирующие опухоли (рис. 1) [4, 6].

Патогенез СПЯ

Яичники представляют собой центральное звено гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, отвечающее за репродукцию. Под влиянием гормонов гипоталамуса и гипофиза они подвергаются ежемесячным циклическим изменениям, проявляющимся развитием доминантного фолликула, созреванием яйцеклетки, овуляцией и образованием желтого тела с его последующей редукцией во время менструации. Яичники продуцируют основные половые гормоны – эстрогены и прогестерон, под воздействием которых эндометрий пролиферирует, секреторно трансформируется, ежемесячно отторгается и затем опять регенерирует [7].

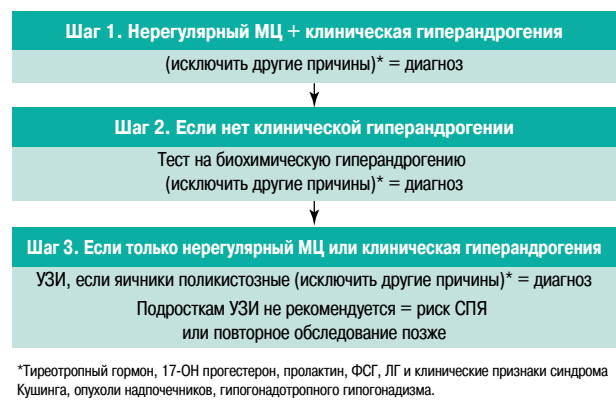
СПЯ – это заболевание, характеризующееся нарушением яичникового стероидогенеза. Как известно, основные этапы стероидогенеза происходят в тека-клетках яичников, где под влиянием пульсаторной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) происходит синтез андрогенов – андростендиона и тестостерона. Под контролем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) андрогены диффундируют в гранулезный слой созревающих антральных фолликулов, где с помощью фермента ароматазы преобразуются в эстрогены. При СПЯ секреция ЛГ значительно превышает ФСГ. Избыток или чрезмерная пульсация ЛГ вызывает пролиферацию тека-клеток яичников и продукцию ими андрогенов, одновременно активируя рецепторы в клетках гранулезы и подавляя активность ароматазы, конвертирующей андрогены в эстрогены, что вызывает преждевременную остановку роста антральных фолликулов, снижение продукции эстрогенов с параллельным увеличением уровня андрогенов [8]. Гиперандрогения по механизму отрицательной обратной связи ведет к аномальной реакции ЛГ на триггерное воздействие гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и нарушению центральных механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [9]. В большинстве случаев аномальная реакция формируется в период внутриутробного развития и ассоциирована с повышенной выработкой АМГ, секретируемого небольшими преантральными фолликулами, в большом количестве представленными в яичниках при СПЯ [10]. Кроме непосредственного стимулирующего влияния на пульсаторный выброс ЛГ АМГ ингибирует активность ароматазы в плаценте, повышая, соответственно, поступление андрогенов к плоду. Таким образом, под влиянием гиперандрогенного статуса у матери происходит андроген-ассоциируемое перепрограммирование нейронального ответа на ГнРГ и рождение ребенка с чрезмерным синтезом ЛГ и высоким риском развития СПЯ [11].

Клинические проявления и риски, связанные с СПЯ

Основными клиническими проявлениями нарушения функции яичников при СПЯ являются андрогензависимая дермопатия в виде гирсутизма, акне и/или алопеции, овуляторная дисфункция. Овуляторная дисфункция, или отсутствие овуляции, обычно характеризуется нарушениями МЦ, такими как аменорея или олигоменорея (<8 менструаций в год), нередко в сочетании с обильными менструациями. Ановуляция также может присутствовать и при регулярном МЦ. Для ее подтверждения проводят УЗИ яич-

Рис. 1. Алгоритм диагностики СПЯ (адапт. из [4]).

Fig. 1. Diagnostic algorithm for polycystic ovary syndrome (adapted from [4]).



ников или измеряют сывороточный уровень прогестерона во II фазу цикла за 7 дней до начала менструации [2]. Низкий уровень прогестерона, ассоциированный с овуляторной дисфункцией, перестает препятствовать эстрогензависимой пролиферации в тканях, что значительно повышает риск развития гиперпластических заболеваний эндометрия и рака молочной железы. С хронической ановуляцией ассоциировано снижение минеральной плотности костной ткани с последующим развитием остеопороза [12].

Признаком овуляторной дисфункции может являться мультифолликулярная структура яичников, которая определяется при наличии ≥ 20 фолликулов в каждом яичнике при УЗИ. Фолликулы преимущественно локализируются по периферии в виде «ожерелья», окружающего гиперплазированную строму, но могут быть представлены хаотично расположенными мелкими фолликулами размером 2–4 мм. К критериям СПЯ относится увеличение объема яичников ≥ 10 мл³ при отсутствии в них доминантных фолликулов, кист или желтого тела. Морфологические изменения в яичниках у большинства женщин с СПЯ не соответствуют названию, т.к. представлены не кистами, а большим количеством антральных и преантральных фолликулов [13]. Не рекомендуется использовать ультразвуковые данные в диагностике СПЯ в течение 8 лет после менархе в связи с высокой частотой мультифолликулярных яичников в этом периоде. Следует учитывать, что у девочек-подростков и женщин в перименопаузе нерегулярный МЦ и/или овуляторная дисфункция являются характерной особенностью и часто не связаны с диагнозом СПЯ. Тем не менее любые нарушения МЦ повышают риск наступления нежелательной беременности и полностью нивелируют возможности естественных методов контрацепции, основанных на исключении половых контактов или использовании барьерной контрацепции в зависимости от дней овуляции.

В настоящее время СПЯ рассматривается не только как заболевание, связанное с репродуктивной дисфункцией, но и в контексте метаболических нарушений. Так, 50–80% женщин с СПЯ имеют инсулинорезистентность (ИР) [14, 15], более 60% – избыточную массу тела (МТ) [16], более 1/2 – сахарный диабет 2-го типа (СД 2) или метаболический синдром (МС) до 40 лет [17]. Инсулин является паракринным регулятором синтеза половых стероидов, соответственно, при развитии ИР изменяется стероидогенез в инсулин-чувствительных органах и тканях, в первую очередь в коже и жировой клетчатке. За счет активации ароматазы, конвер-

тирующей андрогены в эстрогены, периферический синтез эстрогенов повышается, а также по механизму отрицательной обратной связи снижаются выброс ФСГ и его влияние на фолликулогенез в яичниках [18, 19]. При этом яичники всегда сохраняют нормальную чувствительность к инсулину, следовательно, при наличии системной ИР подвергаются воздействию компенсаторной гиперинсулинемии [20]. Высокий уровень инсулина снижает чувствительность гранулезных клеток и ооцитов к действию ФСГ, а через свои центральные рецепторы повышает пульсацию ГнРГ и ЛГ, ингибируя фолликулогенез и оогенез [19]. Чрезмерная активация ЛГ и непосредственная стимуляция инсулином тека-клеток яичников вызывают их пролиферацию и синтез андрогенов, при этом в отличие от кожи и жировой ткани, находящихся в условиях ИР, активность ароматазы, конвертирующей андрогены в эстрогены, подавляется. Гиперинсулинемия усиливает продукцию андрогенов надпочечниками и ингибирует образование глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), в печени, увеличивая фракцию свободных андрогенов в крови, приводя к клиническим проявлениям гиперандрогении и нарушениям МЦ [18]. Соответственно, ИР и компенсаторная гиперинсулинемия становятся не только триггером основных патогенетических изменений при СПЯ, но и фактором риска таких осложнений, как МС, СД 2, апноэ во время сна, сердечно-сосудистые заболевания, а также психологических нарушений (депрессии, тревожности, нарушения пищевого поведения, сниженной самооценки). В то же время следует отметить и взаимное влияние повышенного уровня андрогенов, накопление и перераспределение жировой ткани у женщин с развитием нарушения метаболизма глюкозы и ИР [21, 22]. Ряд экспертов [23–25] рекомендуют всем пациенткам с СПЯ дополнительно определять метаболические параметры, такие как индекс МТ и индекс ИР, выделять их в особую группу «метаболической гиперандрогении», где основным этиопатогенетическим фактором выступает ИР. В исследовании С. Alviggi и соавт. (2017 г.) [25] продемонстрированы различия морфологической структуры яичников у женщин с СПЯ при наличии и отсутствии ИР. В отличие от «классических» поликистозных яичников с «ожерельем» из антральных фолликулов размерами 5–9 мм и плотной стромой, большинство гиперандрогенных женщин с ИР и ожирением имеют яичники большего объема, со множеством хаотично расположенных мелких фолликулов размерами 2–4 мм, которые нередко в клинической практике принимают за преждевременную недостаточность яичников. В этой группе женщин гиперандрогения и гинекологические проблемы часто являются не причиной, а, скорее, следствием эндокринных и метаболических нарушений, которые ассоциированы с высоким риском развития СД 2, ожирения, МС и сердечно-сосудистых заболеваний. Для выявления начальных форм метаболических нарушений у пациенток с СПЯ, независимо от индекса МТ, считается целесообразным направлять их на проведение перорального теста на толерантность к глюкозе с одновременным определением секреции инсулина под влиянием метаболического стресса [26].

Патогенетические факторы, связанные с СПЯ, по отдельности и/или в комбинации могут способствовать нарушению регуляции экспрессии эндометрием рецепторов половых гормонов, повышению резистентности эндометрия к инсулину с нарушением транспорта и утилизации глюкозы, приводить к хроническому воспалению, иммунной дисфункции, изменению васкуляризации, нарушению экспрессии генов эндометрия и клеточным аномалиям [27].

Наивысший риск гиперплазии и рака эндометрия отмечается в группе женщин с СПЯ, не связанным с гиперандрогенией и/или ИР, ранее классифицируемым как фенотип D. Отмечается, что в этой группе морфологические изменения в яичниках являются преимущественно кистами, а не пре- и антральными фолликулами, характерными для других фенотипов СПЯ, и ассоциированы с повышенным риском гиперплазии/рака эндометрия вследствие локального дисбаланса экспрессии инсулиноподобного фактора роста-1 в яичниках и инсулиноподобного фактора роста связывающего белка-1 в эндометрии [28–30].

Таким образом, изложенное демонстрирует высокий риск гинекологических и соматических заболеваний у женщин с СПЯ и обосновывает неприемлемость пассивного наблюдательного подхода к ведению таких пациенток. С учетом патогенетической роли ИР и компенсаторной гиперинсулинемии в развитии заболевания всем женщинам с «метаболической гиперандрогенией» необходимо рекомендовать более широкое применение инсулинсенситайзеров, таких как метформин и инозитол [31], в дополнение к общим рекомендациям по коррекции пищевого поведения и физической активности. Кроме того, значительно возрастающий риск наступления нежелательной беременности при наличии овуляторной дисфункции делает крайне важным назначение надежных методов контрацепции.

ГК у женщин с СПЯ

Согласно современной концепции сохранения репродуктивного и общего здоровья все женщины, не планирующие беременность, имеют фундаментальное право свободно и ответственно определять число детей, которых они решили иметь, промежуток между их рождением и время рождения ребенка, а также право на доступ к информации и средствам для реализации такого выбора. Врачам необходимо рекомендовать супружеским парам и отдельным лицам надежные методы защиты от нежелательной беременности [32, 33]. ГК относится к самым надежным обратимым методам с индексом Перля менее 1 при правильном использовании. При отсутствии противопоказаний ГК может назначаться от возраста менархе до менопаузы. Для выявления противопоказаний эксперты Всемирной организации здравоохранения [32] рекомендуют перед назначением любого гормонального метода контрацепции заполнять опросник, состоящий из 15 вопросов (табл. 1). Полученные от пациентки ответы «Нет», заверенные ее подписью, исключают противопоказания к использованию методов ГК. Ответ «Да» на любой из поставленных вопросов является показанием к дополнительному обследованию с последующим принятием решения о возможности использования в виде гормонального контрацептива.

Механизм контрацептивного действия ГК, за исключением внутриматочных систем с левоноргестрелом и мини-пили, обусловлен стойким подавлением овуляции [31]. Блокирование овуляции происходит под воздействием прогестинового компонента в составе ГК за счет блокирования выброса ЛГ и стабилизации выработки гормонов яичниками по механизму отрицательной обратной связи. В отсутствие флуктуаций яичниковых стероидов прекращаются циклические изменения в эндометрии, а непосредственное воздействие синтетического прогестина вызывает антипролиферативный эффект. Эстрогеновый компонент в ГК дополнительно подавляет секрецию ФСГ, стимулирует синтез в печени глобулина, связывающего свободные фракции циркулирующих стероидов (ГСПГ), а также защищает эндометрий от чрезмерного истончения, регулируя профиль кро-

вотечений при приеме ГК. Таким образом, контрацептивное действие комбинированного ГК (КГК) обеспечивает и не-контрацептивные эффекты у женщин с СПЯ, препятствуя нарушениям МЦ, образованию фолликулярных кист, сопутствующих ановуляции, защищая эндометрий от пролиферации и развития гиперпластических процессов, а также уменьшая клинические проявления гиперандрогении [35]. Снижение синтеза тестостерона в яичниках и увеличение образования ГСПГ в печени могут уменьшать метаболические нарушения, расстройства пищевого поведения и позитивно сказываться на психоэмоциональном состоянии [36]. Кроме того, поддержание стабильного уровня эстрогенов у женщин с СПЯ, необходимого для сохранения минеральной плотности костей, будет служить профилактикой развития остеопороза [12].

Основные рекомендации по приему КГК у женщин с СПЯ [4]:

- 1) КГК следует рекомендовать женщинам репродуктивного возраста с СПЯ для лечения гирсутизма и/или нарушений МЦ;
- 2) КГК следует предлагать подросткам «с риском» СПЯ или с диагнозом СПЯ для лечения гирсутизма и/или нарушений МЦ;
- 3) эффективность КГК с ≥ 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и < 30 мкг ЭЭ при лечении гирсутизма одинакова;
- 4) не следует рекомендовать специфические типы или дозы прогестинов (Р) и эстрогенов (Э), их комбинации в составе КГК у женщин с СПЯ;
- 5) КГК с 35 мкг ЭЭ являются терапией 2-й линии при СПЯ (риск венозной тромбоэмболии).

Прогестиновые ГК могут быть предложены для защиты эндометрия у женщин с СПЯ, но их антиандрогенное влияние уступает эстрогенсодержащим ГК.

Особые преимущества хлормадинон-содержащего ГК у женщин с СПЯ

Хлормадинона ацетат (ХМА) является производным прогестерона и относится к одному из сильных антиандрогенных синтетических прогестинов. ХМА в количестве 2 мг в сочетании с 30 мкг ЭЭ содержится в комбинированном оральном контрацептиве (КОК) Белара. Антиандрогенное действие Белары осуществляется 4 путями:

- 1) подавление синтеза общего тестостерона в яичниках (антигонадотропный эффект);
- 2) уменьшение уровня свободного тестостерона путем связывания с ГСПГ, что увеличивает его синтез в печени;
- 3) снижение образования активных форм тестостерона в коже путем блокирования 5 α редуктазы 1-го типа;
- 4) предотвращение и ослабление эффектов эндогенных и экзогенных андрогенов за счет способности ХМА конкурентно замещать андрогены на специфических рецепторах.

ХМА обладает тканеспецифической активностью в отношении 5 α редуктазы 1 и 2-го типа. Подавляя активность 5 α редуктазы 1-го типа в коже, ХМА способствует уменьшению андрогензависимых дерматопатий, но при этом не влияет на активность 5 α редуктазы 2-го типа в половых органах и головном мозге, поэтому не снижает либидо и сексуальную активность [37], а у некоторых женщин повышает либидо [38]. Еще одним важным преимуществом ХМА у пациенток с СПЯ является его центральное действие на нейротрансмиттеры. ХМА не влияет на активность 5 α редуктазы головного мозга и не снижает образование метаболита прогестерона аллопрегнанолон, что способствует

Таблица 1. Опросник перед назначением ГК. По материалам Всемирной организации здравоохранения [34, переведено на русский язык и адапт. О.А. Pustotina]

Table 1. Questionnaire before hormonal contraception administration. Adapted from the World Health Organization [34, translated into Russian and adapted by O.A. Pustotina]

Вопрос	Вариант ответа	
Для подбора метода ГК ответьте, пожалуйста, на вопросы о наличии у Вас перечисленных заболеваний или состояний		
1. Кормите ли Вы грудью и Вашему ребенку менее 6 мес?	Нет	Да
2. Вашему ребенку менее 3 нед и вы не кормите грудью?	Нет	Да
3. Курите ли Вы?	Нет	Да
4. Есть ли у Вас цирроз печени, опухоль или инфекционное заболевание печени? Была ли у вас ранее желтуха во время приема КГК?	Нет	Да
5. Бывает ли у Вас повышенное артериальное давление?	Нет	Да
6. Страдаете ли Вы СД более 20 лет или есть осложнения СД (сосудистые, проблемы со зрением, почечные или нервной системы)?	Нет	Да
7. Есть ли у Вас заболевания желчного пузыря или Вы принимаете медикаменты для лечения желчного пузыря?	Нет	Да
8. Были ли у Вас инсульт, инфаркт, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии или другие серьезные сердечно-сосудистые проблемы?	Нет	Да
9. Был ли у Вас рак молочной железы?	Нет	Да
10. Есть ли у Вас тяжелая головная боль (мигрень) с аурой или без?	Нет	Да
11. Принимаете ли Вы противосудорожные препараты? Принимаете ли вы рифампицин или рифабутин?	Нет	Да
12. Планируется ли хирургическая операция с последующей иммобилизацией на одну и более недель?	Нет	Да
13. Есть ли у Вас сочетанные факторы риска инсульта или инфаркта, такие как возраст, курение, артериальная гипертензия или СД?	Нет	Да
14. Есть ли у Вас подтвержденные наследственные тромбофилии?	Нет	Да
15. Есть ли у Вас системная красная волчанка или подтвержденный антифосфолипидный синдром?	Нет	Да

улучшению эмоционального состояния женщин, принимающих КОК [37].

Кроме того, метаболиты ХМА благодаря структурному сходству с естественными метаболитами прогестерона (нейростероидами) – аллопрегнанолоном и эпипрегнанолоном – способны конкурентно связываться с А-рецепторами γ -аминомасляной кислоты и обеспечивать анксиолитическое и успокаивающее действие [39, 40].

Заключение

Таким образом, СПЯ является гормональным и метаболическим заболеванием, ассоциированным с высоким риском гинекологических и соматических заболеваний у женщин. Наряду с рекомендациями по коррекции пищевого поведения, физической активности и широким применением инсулинсенситайзеров значительно возрастающий риск наступления нежелательной беременности при наличии овуляторной дисфункции диктует необходимость назначения надежных методов ГК. Назначение КОК позволяет не только достичь надежного контрацептивного эффекта, но и за счет плейотропных неоконтрацептивных эффектов комбинации ХМА и ЭЭ обеспечить защиту от ассоциированных с СПЯ рисков для общего и репродуктивного здоровья.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

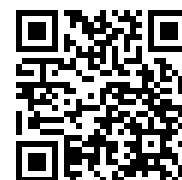
Литература/References

1. Yu O, Christ JB, Schulze-Rath R, et al. Incidence, prevalence, and trends in polycystic ovary syndrome diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2019. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(1):39.e1-9e12. DOI:10.1016/j.ajog.2023.04.010
2. Shilpa K, Earlina A, Larysa S. The Clinical Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and The Treatment Options. *European Journal of Biology and Medical Science Research.* 2023;11:57-91.
3. Tomlinson JA, Pinkney JH, Evans P, et al. Screening for diabetes and cardiometabolic disease in women with polycystic ovary syndrome. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* 2013;13(3):115-23. DOI:10.1177/1474651413495571
4. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):2447-49. DOI:10.1210/clinem/dgad463
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7. DOI:10.1093/humrep/deh098
6. Christ JP, Cedars ML. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(6):1113. DOI:10.3390/diagnostics13061113
7. Fischer-Holzhausen S, Röblitz S. Hormonal regulation of ovarian follicle growth in humans: Model-based exploration of cycle variability and parameter sensitivities. *J Theor Biol.* 2022;547:111150. DOI:10.1016/j.jtbi.2022.111150
8. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):38. DOI:10.1186/s12958-016-0173-x
9. Wawrzukiewicz-Jałowicka A, Kowalczyk K, Trybek P, et al. In Search of New Therapeutics-Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7054. DOI:10.3390/ijms21197054
10. Lie Fong S, Laven JSE, Duhamel A, Dewailly D. Polycystic ovarian morphology and the diagnosis of polycystic ovary syndrome: redefining threshold levels for follicle count and serum anti-Müllerian hormone using cluster analysis. *Hum Reprod.* 2017;32(8):1723-71. DOI:10.1093/humrep/dex226
11. Silva MSB, Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(1):1-6. DOI:10.1007/s00018-020-03576-x
12. Niethammer B, Körner C, Schmidmayr M, et al. Non-reproductive Effects of Anovulation: Bone Metabolism in the Luteal Phase of Premenopausal Women Differs between Ovulatory and Anovulatory Cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(12):1250-7. DOI:10.1055/s-0035-1558298
13. Norman RJ, Morman R, Teede HJ. "Tis but thy name that is my enemy" – the problem with the naming of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2023;120(2):249-50. DOI:10.1016/j.fertnstert.2023.03.028
14. Tosi F, Bonora E, Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2515-51. DOI:10.1093/humrep/dex308
15. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* 2016;31(11):2619-61. DOI:10.1093/humrep/dew243
16. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):618-37. DOI:10.1093/humupd/dms030
17. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1095-105. DOI:10.1016/s0015-0282(02)03111-4
18. Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World J Diabetes.* 2021;12(5):616-29. DOI:10.4239/wjd.v12.i5.616
19. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668-80. DOI:10.1016/S2213-8587(22)00163-2
20. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2515-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.05.027
21. Diamanti-Kandarakis E, Papalou O, Kandaraki EA. The Role of Androgen Excess on Insulin Sensitivity in Women. *Front Horm Res.* 2019;53:50-64. DOI:10.1159/000494902
22. Tuorila K, Ollila MM, Järvelin MR, et al. Hyperandrogenemia in Early Adulthood Is an Independent Risk Factor for Abnormal Glucose Metabolism in Middle Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):e4621-33. DOI:10.1210/clinem/dgab456
23. Пустотина О.А., Расулова И.А. Влияние миоинозитола и Д-хироинозитола в соотношении 40:1 на гормональные и метаболические показатели у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология.* 2023;9:146-54 [Pustotina OA, Rasulova IA. Vliianie mioinozitola i D-khiroinozitola v sootnoshenii 40:1 na gormonal'nye i metabolicheskie pokazateli u zhenshchin s sindromom polikistozykh iaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2023;9:146-54 (in Russian)].
24. Unfer V, Dinicola S, Russo M. A PCOS Paradox: Does Inositol Therapy Find a Rationale in All the Different Phenotypes? *Int J Mol Sci.* 2023;24(7). DOI:10.3390/ijms24076213
25. Alviggi C, Conforti A, De Rosa P, et al. The Distribution of Stroma and Antral Follicles Differs between Insulin-Resistance and Hyperandrogenism-Related Polycystic Ovarian Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:117. DOI:10.3389/fendo.2017.00117
26. Genazzani AD, Genazzani AR. Polycystic Ovary Syndrome as Metabolic Disease: New Insights on Insulin Resistance. *touchREV Endocrinol.* 2023;19(1):71-7. DOI:10.17925/EE.2023.19.1.71
27. Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Hum Reprod Update.* 2021;27(3):584-618. DOI:10.1093/humupd/dmaa051
28. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E628-37. DOI:10.1210/jc.2012-3908
29. Dai S, Zhang H, Yang F, et al. Effects of IGF-1 on the Three-Dimensional Culture of Ovarian Preantral Follicles and Superovulation Rates in Mice. *Biology (Basel).* 2022;11(6). DOI:10.3390/biology11060833
30. Young CH, Snow B, DeVore SB, et al. Progesterone stimulates histone citrullination to increase IGFBP1 expression in uterine cells. *Reproduction.* 2021;162(2):117-27. DOI:10.1530/REP-21-0132
31. Пустотина О.А. Фенотипы синдрома поликистозных яичников. *Фарматека.* 2023;30(4-5):156-63 [Pustotina OA. Polycystic ovary syndrome phenotypes. *Pharmateca.* 2023;30(4-5):156-63 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2023.4-5.156-163

32. WHO/SRH and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/ Center for Communication Programs (CCP), Knowledge SUCCESS. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2022 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2022.
33. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015»). М. 2023 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratseptsii (Adaptirovannyi dokument «Meditsinskie kriterii priemlemosti ispol'zovaniia metodov kontratseptsii VOZ, 5-e izdanie, 2015»). Moscow. 2023 (in Russian)].
34. Family Planing: A global handbook for providers. Update 4th edition. 2022. Available at: www.fphandbook.org. Accessed: 15.08.2024.
35. Schrager S, Larson M, Carlson J, et al. Beyond Birth Control: Noncontraceptive Benefits of Hormonal Methods and Their Key Role in the General Medical Care of Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(7):937-43. DOI:10.1089/jwh.2019.7731
36. Naessén S, Carlström K, Byström B, et al. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(5):548-4. DOI:10.1016/j.psyneuen.2007.03.008
37. Honma S, Iwamura S, Iizuka K, et al. Identification and anti-androgenic activity of the metabolites of 17alpha-acetoxy-6-chloropregna-4,6-diene-3,20-dione (chlormadinone acetate) in the rat, rabbit, dog and man. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1977;25(8):2019-31. DOI:10.1248/cpb.25.2019
38. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Никоноркина И.Ю. Оценка лечебных эффектов и влияния на сексуальную активность препарата Белара. *Гинекология*. 2015;17(3):88-92 [Pestrikova TYu, Yurasova EA., Nikonorkina IYu. Evaluation of therapeutic effects and impact on the sexual activity of Belara. *Gynecology*. 2015;17(3):88-92 (in Russian)].
39. Huber JC, Heskamp ML, Schramm GA. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Investig*. 2008;28(12):783-91. DOI:10.2165/0044011-200828120-00006
40. Contreras CM, Azamar-Arizmendi G, Saavedra M, Hernández-Lozano M. A five-day gradual reduction regimen of chlormadinone reduces premenstrual anxiety and depression: a pilot study. *Arch Med Res*. 2006;37(7):907-13. DOI:10.1016/j.arcmed.2006.05.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2024



OMNIDOCTOR.RU