



Обзор | Review

Комбинированные оральные контрацептивы при синдроме поликистозных яичников: *pro* и *contra* (обзор)

И.А. Мазеркина^{1,✉}, И.Г. Давыдов², О.С. Аляутдина³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», Можайское шоссе, д. 14, Москва, 121374, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубетцкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Мазеркина Ирина Анатольевна mazerkina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — основная причина женского бесплодия. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) позиционируются в клинических рекомендациях по СПЯ как препараты первой линии медикаментозного лечения. Учитывая ассоциацию СПЯ с такими клиническими нарушениями, как ожирение, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, тревожные и депрессивные расстройства, повышенный риск рака эндометрия, сердечно-сосудистые заболевания, важно описать и систематизировать данные о пользе и рисках применения КОК при данном синдроме.

ЦЕЛЬ. Обзор современных данных по применению комбинированных оральных контрацептивов при СПЯ с фокусом на рациональность назначения этих препаратов, основные риски при их применении и меры минимизации этих рисков.

ОБСУЖДЕНИЕ. Гирсутизм является наиболее заметным клиническим проявлением гиперандрогении, его распространенность при СПЯ составляет 65–75%. По данным литературы, КОК, содержащие прогестагены с антиандрогенными свойствами, эффективны в лечении гирсутизма и имеют преимущество при этом состоянии по сравнению с применением только антиандрогенных препаратов. При СПЯ повышен риск рака эндометрия за счет удлинения эстроген-зависимой пролиферативной фазы. Нормализующее влияние на менструальный цикл и действие прогестагенового компонента КОК может снизить этот риск. Данные литературы о связи применения КОК с возникновением или усугублением психических расстройств при СПЯ, а также с нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией и другими рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний неоднозначны. В связи с тем что основной проблемой безопасности применения КОК является тромбогенность, требуется особая осторожность при назначении препаратов этой группы женщинам с СПЯ. Данные о влиянии КОК на фертильность у женщин с СПЯ ограничены, но в литературе имеются сведения о неблагоприятном влиянии длительного приема КОК на результаты вспомогательных репродуктивных технологий.

ВЫВОДЫ. Основная польза неконтрацептивного приема КОК при СПЯ — лечение гиперандрогении, в основном гирсутизма. Для достижения эффекта длительного терапии КОК, содержащими прогестагены с антиандрогенными свойствами, должна быть не менее 6 месяцев. КОК могут также применяться для контрацепции при СПЯ. Назначение КОК при СПЯ должно быть индивидуализированным с учетом цели лечения и всех возможных рисков их применения.

© И.А. Мазеркина, И.Г. Давыдов, О.С. Аляутдина, 2024

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; комбинированные оральные контрацептивы; эстрогены; прогестагены; женское бесплодие; гиперандрогения; гирсутизм; метаболический синдром; безопасность комбинированных оральных контрацептивов; женщины

Для цитирования: Мазеркина И.А., Давыдов И.Г., Аляутдина О.С. Комбинированные оральные контрацептивы при синдроме поликистозных яичников: *pro* и *contra* (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):214–229. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-214-229>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined Oral Contraceptives for Polycystic Ovary Syndrome: *Pro* and *Contra* (Review)

Irina A. Mazerkina^{1,✉}, Igor G. Davydov², Olga S. Alyautdina³

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² City Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevich of the Moscow City Health Department,
14 Mozhayskoe Hwy, Moscow 121374, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Irina A. Mazerkina mazerkina@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the main cause of female infertility. Clinical practice guidelines on PCOS recommend combined oral contraceptives (COCs) as first-line therapy. Given the association of PCOS with a number of clinical conditions, including obesity, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, anxiety and depressive disorders, an increased risk of endometrial cancer, and cardiovascular diseases, it is important to describe and systematise data on the benefits and risks associated with COCs.

AIM. This study aimed to review current data on the use of COCs in PCOS, focusing on the rationality of prescribing, the main risks of using COCs, and the measures to minimise these risks.

DISCUSSION. Hirsutism is the most prominent clinical manifestation of hyperandrogenism; in PCOS, its prevalence is 65–75%. COCs containing progestins with anti-androgenic properties are effective in treating hirsutism and superior to anti-androgens alone. Women with PCOS are at increased risk of endometrial cancer due to prolongation of the oestrogen-dependent proliferative phase. This risk can be mitigated by the normalising effect of COCs on the menstrual cycle and the effect of the progestin component of COCs. This review highlights the controversial nature of data on the association of COCs with emerging or exacerbating mental disorders, impaired glucose tolerance, and arterial hypertension/other cardiovascular risks in PCOS. Since the main safety issue with COCs is their thrombogenicity, clinicians should take special care when prescribing medicinal products from this group to PCOS patients. Data on the effect of COCs on fertility in women with PCOS are limited, but there is published evidence of an adverse effect of long-term use of COCs on the results of assisted reproductive technologies.

CONCLUSIONS. The key benefit of the non-contraceptive use of COCs in PCOS is in treating hyperandrogenism, mainly hirsutism. To achieve effect, the patient should take COCs containing progestins with anti-androgenic properties for at least 6 months. PCOS patients can also use COCs for contraception. Clinicians prescribing COCs to women with PCOS should consider the individual patient context, the aim of treatment, and any potential risks associated with COCs.

Keywords: polycystic ovary syndrome; combined oral contraceptives; oestrogens; progestogens; female infertility; hyperandrogenism; hirsutism; metabolic syndrome; safety of combined oral contraceptives; women

For citation: Mazerkina I.A., Davydov I.G., Alyautdina O.S. Combined oral contraceptives for polycystic ovary syndrome: *pro* and *contra* (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):214–229. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-214-229>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях по синдрому поликистозных яичников (СПЯ) комбинированные оральные контрацептивы (КОК) указывают как препараты первой линии медикаментозного лечения [1–4]. СПЯ – эндокринное расстройство у женщин, диагноз которого устанавливается при наличии не менее 2 из 3 основных критериев: а) олиго/ановуляция, б) клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, в) морфологические изменения яичников при ультразвуковом исследовании [5]. Распространенность СПЯ в мире составляет около 6–10% [6, 7]. Этиология СПЯ полностью не выяснена, в патогенезе в различной степени играют роль повышение секреции андрогенов яичниками и/или надпочечниками, частичное угнетение созревания фолликулов, инсулинорезистентность и нейроэндокринные нарушения со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [8–10].

СПЯ является основной причиной женского бесплодия [11, 12], а также ассоциирован с рядом клинических нарушений, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), метаболический синдром, тревожные и депрессивные расстройства [13–16]. Отмечается значительная гетерогенность клинических проявлений СПЯ как со стороны основных клинических характеристик синдрома, так и в плане метаболических нарушений. Клинические проявления могут возникнуть с подросткового возраста в форме гирсутизма и/или акне, нарушений менструального цикла (олиго/аменорея) и/или бесплодия [17]. Нерегулярность и удлинение менструального цикла при ановуляции ведет к гиперплазии эндометрия и связанным с ней повышенным риском рака эндометрия [18, 19].

В инструкциях по медицинскому применению КОК¹ в качестве показания к применению СПЯ не указан, тем не менее КОК могут оказать благоприятное действие на некоторые проявления СПЯ – гиперандрогению и нарушение мен-

струального цикла [1–4]. Учитывая длительность применения КОК при СПЯ и возможность развития при этом нежелательных реакций, а также ассоциацию СПЯ с метаболическими и сердечно-сосудистыми рисками, при использовании препаратов этой группы следует соблюдать осторожность [19].

Цель работы – обзор современных данных по применению комбинированных оральных контрацептивов при синдроме поликистозных яичников с фокусом на рациональность назначения этих препаратов, основные риски их применения и меры минимизации рисков.

Настоящий нарративный обзор основан на поиске литературы на русском и английском языках в системе Google, библиографических базах данных PubMed, ScienceDirect, eLIBRARY.RU, Cyberleninka, Wiley, Elsevier Journal Finder по запросам: «синдром поликистозных яичников», «комбинированные оральные контрацептивы», «механизм действия комбинированных оральных контрацептивов», «прогестагены», «эстрогены», «гиперандрогения», «гирсутизм», «рак эндометрия», «рак молочной железы», «метаболический синдром», «ожирение», «психические расстройства», «риск сердечно-сосудистых осложнений», «тромбоз», «фертильность». Использовались релевантные клинические руководства и рекомендации, полнотекстовые статьи на русском и английском языках, содержащие результаты клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов за период до 20.02.2024, а также данные Государственного реестра лекарственных средств.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Краткая характеристика КОК

КОК – гормональные препараты, включающие синтетические эстрогены и аналоги прогестерона (прогестагены). Большинство КОК содержит 20–30 мкг синтетического этинилэстрадиола (ЭЭ) или биоидентичный предшественник 17β-эстрадиола – эстрадиола валерат (ЭВ), эстрадиола

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

гемигидрат, эстетрол [20]. Прогестагены, входящие в состав КОК, подразделяют на 3 группы: структурно сходные с прогестероном (ципротерон, хлормадион, номегестрол), структурно сходные с тестостероном (1 поколение – норэтистерон, 2 поколение – левоноргестрел, норгестрел, 3 поколение – дезогестрел, гестоден, диеногест) и производное спиронолактона – дроспиренон [20, 21]. Прогестагены 1 и 2 поколений обладают побочным андрогенным действием (акне, жирная кожа), и содержащие их комбинированные гормональные препараты, зарегистрированные в Российской Федерации, в настоящее время с целью контрацепции не применяют². Были разработаны препараты с антиандрогенным действием: номегестрол, ципротерон, хлормадион и дроспиренон [21, 22]. Ципротерон имеет наиболее сильное антиандрогенное действие: антиандрогенная активность дроспиренон и диеногеста составляет соответственно 30 и 40% активности ципротерона [22]. Дроспиренон дополнительно к антиандрогенному действию обладает антиминералокортикоидной активностью, противодействуя повышению уровня ангиотензина в ответ на ЭЭ [22, 23].

Механизм действия КОК. Прогестагеновый компонент КОК ингибирует секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и сглаживает необходимый для овуляции пик лютеинизирующего гормона [23, 24]. Отсутствие пика лютеинизирующего гормона вызывает снижение чувствительности яичников к фолликулостимулирующему гормону, что ведет к снижению образования эстрадиола. Прогестагены также предупреждают проникновение и имплантацию сперматозоидов за счет повышения вязкости цервикальной слизи, снижения подвижности труб и истончения эндометрия [22]. Эстрадиоловый компонент КОК усиливает действие прогестагенов, подавляя подъем уровня фолликулостимулирующего гормона, тем самым препятствуя развитию доминирующего фолликула, а также улучшает контроль менструального цикла, предупреждая прорывные кровотечения за счет поддержания пролиферации эндометрия [25]. Эстрадиолы вызывают повышение синтеза белков в печени, в том числе глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), липопротеинов, ангиотензиногена и эстроген-зависимых факторов свертывания, что является причиной основных нежелательных реакций, связанных с приемом КОК [22].

Для снижения неблагоприятных эффектов эстрадиола современные КОК содержат низкие дозы ЭЭ – менее 35 мкг или эквивалентные.

Режим приема большинства КОК – 28-дневный цикл; 21 день приема стероидов и 7 дней перерыв (или плацебо). Для некоторых КОК, содержащих низкие дозы стероидов, период плацебо снижен до 2 или 4 дней для предупреждения неудачи контрацепции или прорывных кровотечений [26, 27].

СПЯ, гиперандрогения и КОК

Гиперандрогения является причиной возникновения наиболее заметных внешних проявлений СПЯ: гирсутизма, акне и андрогенной алопеции. Гирсутизм – избыточный рост у женщин и девушек терминальных волос по мужскому типу, степень выраженности которого определяют с использованием модифицированной балльной оценки Ферримана–Галлвея [28, 29]. Частота гирсутизма у женщин с СПЯ составляет около 65–75%, что значительно превышает его частоту в общей популяции [30].

Волосистой покров тела взрослого человека представлен короткими тонкими пушковыми и более толстыми и пигментированными терминальными волосами. При женском типе оволосения терминальные (толстые и пигментированные) волосы растут на бровях, веках, голове, лобке и в подмышечных впадинах. Рост волос имеет 3-фазный циклический характер: анаген – фаза активного роста, телоген – фаза относительного спокойствия, катаген – фаза регрессии волосяного фолликула [31]. Продление стадии активного роста под избыточным воздействием андрогенов тестостерона и дигидротестостерона приводит к трансформации пушковых волос в терминальные. Произведенный надпочечниками и яичниками тестостерон попадает в кожу, но также он может образовываться в волосяных фолликулах, поскольку в них имеется набор ферментов для биосинтеза и метаболизма андрогенов [8, 31]. Дигидротестостерон, например, практически полностью синтезируется локально с участием 5 α -редуктазы [31, 32]. Кроме того, восприимчивость волосяного покрова к влиянию андрогенов зависит от локальной экспрессии и активности андрогенных рецепторов [32]. Поэтому в клинике степень гирсутизма не всегда коррелирует с уровнем циркулирующих андрогенов [33].

Акне встречается у 15–25% женщин с СПЯ, отмечается значительный межэтнический раз-

² <https://grls.rosminzdrav.ru/>

брос [30]. Акне довольно часто наблюдается в переходном возрасте (14–25%) [34], поэтому у девушек изолированное акне не расценивается как признак гиперандрогении. В то же время у женщин в возрасте 20–30 лет наличие трудно поддающегося локальному лечению акне уже является признаком гиперандрогении [30, 35, 36]. Акне и андрогенная алопеция считаются менее значимыми признаками гиперандрогении при СПЯ по сравнению с гирсутизмом [37–39].

Необходимость и способы лечения проявлений гиперандрогении во многом зависят от степени их выраженности и индивидуального отношения пациентки. КОК в большинстве руководств по СПЯ рекомендованы как лекарственные препараты первой линии для терапии гирсутизма и акне при неэффективности местного лечения и косметических процедур [1–4, 40]. Подавляя секрецию лютеинизирующего гормона, прогестагены КОК снижают выработку андрогенов яичниками, а эстрадиоловый компонент уменьшает концентрацию свободных андрогенов крови за счет повышения уровня ГСПГ [31]. Данные о влиянии КОК на выработку андрогенов надпочечниками противоречивы [8, 41–43].

В рекомендациях по применению КОК при СПЯ не указаны конкретные препараты, поскольку на настоящий момент недостаточно свидетельств для определения различий эффективности между лекарственными средствами этой группы [44]. Учитывая свойства прогестагенов, логично предположить, что дополнительное положительное влияние на проявление гиперандрогении будут иметь КОК, содержащие прогестагены 3-го поколения с низким андрогенным потенциалом или прогестагены с антиандрогенными свойствами. Действительно, в исследовании S.M. Bhattacharya и соавт. [45] у пациенток ($n=171$) через 6 месяцев приема КОК, содержащих ципротерон, дроспиренон и дезогестрел, различий между группами не отмечалось, а через 12 месяцев максимальное улучшение по шкале гирсутизма было в группе пациенток, получавших ципротерон. В метаанализе Z. Tang и соавт. [46] также показали преимущество КОК, содержащих ципротерон, перед другими препаратами этой группы, кроме того, отмечалась более высокая эффективность применения КОК по сравнению с терапией только антиандрогенами.

В метаанализе M. Amiri и соавт. [41], объединившем данные 35 исследований (852 женщины с СПЯ, получавшие КОК, содержащие ЭЭ и ципротерон, хлормадион, дезогестрел и дроспиренон), проведено сравнение

влияния различных КОК на гиперандрогению на основании балльной оценки гирсутизма, динамики общего и свободного тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Было определено, что для достижения эффекта продолжительность лечения должна быть не менее 6 месяцев. Более длительное применение (12 месяцев) КОК, содержащих ципротерон, имело большую эффективность. Также анализ показал, что все КОК эффективно снижали уровень андрогенов, за исключением ДГЭА. ДГЭА синтезируется в надпочечниках и, хотя в некоторых исследованиях отмечалось небольшое и нестойкое его снижение, в целом влияние КОК на его уровень можно расценить как незначительное. Среди имеющих в составе дроспиренон КОК, препараты, содержащие 30 мкг ЭЭ, эффективнее снижали свободный тестостерон и повышали ГСПГ, по сравнению с препаратами, содержащими 20 мкг ЭЭ [41]. При комбинировании медикаментозного лечения гирсутизма с лазерной терапией отмечалась более высокая эффективность комбинации КОК с лазерной терапией по сравнению с одной лазерной эпиляцией или ее комбинации с применением метформина [47].

СПЯ, риск гинекологического рака и КОК

Рак молочной железы. Большинство метаанализов и систематических обзоров разных лет не установили связи СПЯ с раком молочной железы, частота возникновения рака молочной железы при СПЯ сопоставима с таковой в общей популяции [18, 48–51]. Существует другой аспект риска рака молочной железы, который может быть актуальным для пациенток с СПЯ: данные большинства исследований указывают на небольшое повышение риска рака молочной железы при приеме КОК. Этот риск выше при текущем или недавнем приеме КОК по сравнению с длительным приемом, исчезает через 5–10 лет после прекращения приема КОК, и ему в большей степени подвержены женщины старше 35 лет [52–55].

Рак яичников. Данные противоречивы, но большинство результатов исследований и анализов указывают на отсутствие связи рака яичников и СПЯ [18, 50, 51, 56].

Рак эндометрия. Установлено, что у женщин с СПЯ повышен риск рака эндометрия [18, 19, 56–61]. Развитию рака эндометрия при СПЯ способствует удлинение менструального цикла на фоне гипо/ановуляции за счет удлинения

эстроген-зависимой пролиферативной фазы. Причиной доминирования эстрогенного влияния является недостаточная выработка прогестерона из-за нарушения нисходящих сигнальных механизмов, которые, в свою очередь, связаны со снижением чувствительности и последующей сигнализации от прогестероновых рецепторов эндометрия [62, 63]. Дополнительными известными факторами риска развития рака эндометрия являются инсулинорезистентность и ожирение [64, 65].

Исследования показали, что длительный прием КОК снижает риск рака эндометрия. Так, К.А. Michels и соавт. (когортное проспективное исследование женщин старше 50 лет, $n=196\,536$) установили, что прием КОК снижал риск рака эндометрия на 34% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,56–0,78; уровень значимости $p<0,001$), снижение риска было более выраженным при длительном приеме КОК (≥ 10 лет), среди курящих, употребляющих алкоголь, а также при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 [66]. Анализ данных по применению КОК из Исследования здоровья медицинских сестер II (Nurses' Health Study II) ($n=107\,069$) также показал снижение риска развития рака эндометрия у женщин, применявших КОК, по сравнению с никогда не применявшими КОК (при приеме КОК когда-либо – отношение шансов (ОШ): 0,77; 95% ДИ: 0,65–0,91; при приеме >10 лет ОШ: 0,43; 95% ДИ: 0,32–0,58). Комбинация ЭЭ и прогестагенов 2-го поколения имела более выраженную обратную зависимость с риском развития рака эндометрия по сравнению с другими комбинациями [67]. Специальных исследований по влиянию КОК на риск развития рака эндометрия у женщин с СПЯ не проводилось.

СПЯ, психические нарушения и КОК

СПЯ ассоциирован с повышенным риском возникновения симптомов депрессии и тревожности различной степени выраженности, чаще легкой и умеренной [17, 68, 69]. Также была отмечена слабая ассоциация симптомов с возрастом, ИМТ, повышенным уровнем тестостерона, гирсутизмом и инсулинорезистентностью [17].

В общей популяции было показано, что применение КОК может ассоциироваться с изменениями настроения, особенно у молодых женщин и тех, у кого раньше наблюдались проблемы психического здоровья. Большое шведское исследование девушек в возрасте от 15 лет ($n=216\,702$) показало положительную связь суицидального поведения с приемом КОК. Риск был

максимальным в первый месяц после начала применения (ОШ: 1,73–2,78) и снижался с увеличением длительности применения, но оставался высоким не менее одного года [70]. Повышение риска суицидального поведения при приеме КОК также выявлено в корейском исследовании женщин старше 20 лет ($n=44\,501$) (ОШ: 1,13; 95% ДИ: 1,00–1,24), при этом отмечалась линейная связь повышения этого риска с депрессией в анамнезе [71]. С другой стороны, в отдельных случаях прием КОК способствовал улучшению психического состояния. Так, результаты другого шведского исследования ($n=23\,029$, возраст участниц 15–52 года), в котором женщины получали КОК по поводу предменструального синдрома, показали снижение количества случаев суицидального поведения (но не случаев суицида) независимо от наличия/отсутствия сопутствующих психиатрических заболеваний [72].

Данные о влиянии КОК на психику у женщин с СПЯ ограничены. Исследование А. Dokras и соавт. женщин с СПЯ и ожирением ($n=149$) показало связанное со снижением веса и приемом КОК значимое улучшение качества жизни в плане физического и умственного состояния, депрессивных и тревожных симптомов [73]. В более раннем проспективном исследовании N. Cinar и соавт. балльная оценка депрессии у женщин с СПЯ ($n=36$) не показала значимых различий до и после лечения, при этом оценка качества жизни улучшалась по мере регрессии проявлений гирсутизма [74].

СПЯ, метаболические нарушения и КОК

Согласно данным литературы, СПЯ ассоциирован с высокой частотой метаболических нарушений: инсулинорезистентность наблюдается у 35–80% женщин с СПЯ [75], избыточную массу тела или ожирение имеют 38–88% пациентов [76], дислипидемию – до 41,3% [77–79].

Нарушение углеводного обмена, избыточный вес и ожирение. Результаты метаанализа N.S. Kakoly показали повышение распространенности нарушения толерантности к глюкозе у женщин с СПЯ (ОШ: 3,26; 95% ДИ: 2,17–4,90) и СД2 (ОШ: 2,87; 95% ДИ: 1,44–5,72) [80]. Инсулинорезистентности отводится одна из ведущих ролей в патогенезе СПЯ. При инсулинорезистентности нарушение метаболической активности инсулина приводит к повышению потребности в инсулине и увеличению его выработки β -клетками поджелудочной железы. Инсулин повышает стимулирующее действие

лютеинизирующего гормона на выработку андрогенов тека-клетками яичников. Также инсулин ингибирует высвобождение ГСПГ из печени, что ведет к повышению циркуляции свободного тестостерона [81].

Большинство исследований указывают на связь метаболических нарушений при СПЯ с повышенным весом/ожирением. Так, было показано, что инсулинорезистентность при СПЯ более выражена у девушек и женщин, имеющих ожирение или избыточный вес [82, 83]. Исследование М.М. Ollila и соавт. женщин с СПЯ ($n=279$, контроль $n=1577$) показало, что при избыточном весе/ожирении риск развития СД2 повышен у женщин с СПЯ по сравнению с женщинами без СПЯ (ОШ: 2,45; 95% ДИ: 1,28–4,67). У женщин с нормальным весом и СПЯ не было повышенного риска развития СД2 или нарушения толерантности к глюкозе [84]. Аналогично М. Forslund и соавт. при наблюдении женщин с СПЯ ($n=27$) в течение 24 лет определили, что у женщин фертильного возраста с СПЯ основными факторами риска развития СД2 в пери-/постменопаузальный период было ожирение и распределение жира по мужскому типу [85].

Что касается влияния КОК на развитие СД2 и инсулинорезистентности, большое популяционное когортное исследование В. Kumarendran и соавт. (64051 женщина с СПЯ, контроль $n=12545$) показало, что при СПЯ повышен относительный риск (ОР) нарушения углеводного обмена – 1,87 (95% ДИ: 1,78–1,97; $p<0,001$), при этом применение КОК способствовало снижению риска нарушений углеводного обмена (ОР: 0,72; 95% ДИ: 0,59–0,87) [86]. Также результаты метаанализа L. Wu и соавт. показали, что применение КОК не ухудшало показателей углеводного обмена у худых женщин с СПЯ [87].

Влияние КОК на повышение аппетита и прибавку веса остается спорным вопросом. Основной ссылкой на отсутствие значимого влияния КОК является проведенный в 2014 г. M.F. Gallo и соавт. Кокрейновский систематический обзор 49 исследований (в том числе 4 исследования с плацебо или группой без препаратов) [88]. Авторы пришли к заключению, что «данных недостаточно для определения влияния комбинированных контрацептивов на вес, но очевидно отсутствие значительного влияния», поэтому необходимы исследования с контролем с плацебо или без гормональных препаратов. В более раннем исследовании было выявлено, что КОК подавляют чувство насыщения у здоровых худых женщин [89]. В другом

исследовании G. Agusoglu и соавт. короткое применение (3 месяца) комбинации ЭЭ/дроспиренон у худых женщин с СПЯ не влияло на уровни гормонов насыщения холецистокинина и пептида YY, а также гормона голода грелина [90]. S. Naessén и соавт. показали, что у женщин с булимией ($n=21$) прием КОК с антиандрогенным действием (ЭЭ + дроспиренон) способствовал снижению уровня тестостерона и коррекции булимичного поведения [91]. I. Lindh и соавт. в продолжительном наблюдательном исследовании, включавшем 1436 женщин, выявили, что повышение веса ассоциировано с возрастом и не ассоциировано с приемом КОК (в том числе длительным) [92]. Влияние приема КОК на аппетит может различаться у разных пациентов, что теоретически может быть связано с типом прогестагена в составе препарата, но подтверждения значимого воздействия препаратов этой группы на аппетит не обнаружено. Имеются данные о том, что применение КОК может привести к перераспределению жира в теле – к увеличению процента общего и висцерального жира [93–95].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что нарушение углеводного обмена у женщин с СПЯ в значительной степени связано с избыточным весом/ожирением, при этом прием КОК не оказывает существенного влияния на прибавку веса и даже, напротив, может снизить риск возникновения нарушений углеводного обмена.

СПЯ, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и КОК

Метаболические нарушения при СПЯ, такие как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и артериальная гипертония (АГ), относятся к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [96, 97].

Артериальная гипертония. Распространенность АГ у женщин с СПЯ, как и в общей популяции, связана с другими проявлениями метаболического синдрома – ожирением / избыточной массой тела [96]. Метаанализ M. Amigí и соавт. показал, что повышение риска АГ при СПЯ наблюдается только у женщин репродуктивного возраста, но не в менопаузе [98]. Результаты исследования женщин с разными типами СПЯ ($n=2510$), проведенного N.M. Daan и соавт., свидетельствуют о том, что гиперандрогенный фенотип ассоциирован с худшим профилем рисков ССЗ, в том числе АГ [99]. В целом данные по распространенности АГ у женщин с СПЯ значительно варьируют [61].

КОК потенциально могут вызвать повышение артериального давления (АД), связанное с индукцией эстрадиолом выработки ангиотензиногена в печени [22]. Метаанализ S.F. de Medeiros и соавт. показал, что повышение АД у пациенток с СПЯ на прием разных КОК было слабо выражено: от 0,7 до 2,8 мм рт. ст. [100]. В двух других работах было продемонстрировано снижение у пациенток с СПЯ диастолического АД на 2,9 мм рт. ст. при приеме КОК, содержащих хлормадинон [101, 102]. В целом данные исследований показывают, что прием КОК у женщин с СПЯ не оказывает значимого влияния на АД.

Дислипидемия. Метаанализ R.A. Wild (30 исследований) [103] показал небольшое повышение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) и триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) у женщин с СПЯ по сравнению с общей популяцией, которое определялось также у худых женщин с СПЯ. По мнению авторов исследования, это повышение следует оценивать как тенденцию, потому что значения при этом находились в пределах нормы [103]. В метаанализе L.G. Cooney и соавт. была выявлена ассоциация дислипидемии с СПЯ у женщин старше 40 лет [61], а в исследовании скандинавской популяции женщин с СПЯ старше 39 лет ($n=1500$; контроль $n=447$) была отмечена связь повышения частоты дислипидемии с гиперандрогенией [104].

Прием КОК может повысить уровни общего холестерина, ХС ЛНП и триглицеридов крови. Наибольшее влияние КОК оказывают на уровень триглицеридов, при этом его повышение не зависит от прогестагенового компонента комбинации [100]. Поэтому у женщин с СПЯ рекомендуется определять исходный липидный профиль, и его нарушения могут быть одним из факторов при решении вопроса о назначении КОК.

Субклинический атеросклероз при СПЯ. Указанием на наличие субклинического атеросклероза является изменение толщины комплекса интима-медиа каротидной артерии [105]. Данные по этому показателю при СПЯ противоречивы. Метаанализ M.L. Meuer и соавт. показал, что у женщин с СПЯ при сравнении с общей популяцией отмечается утолщение интима-медиа на 0,072 мм ($p<0,0001$) [106]. В другом исследовании ассоциации между утолщением интима-медиа каротидной артерии и СПЯ выявлено не было [107].

ССЗ при СПЯ. Оценка распространенности ССЗ среди женщин с СПЯ затруднена из-за низ-

кой частоты этих заболеваний у женщин молодого и среднего возраста и смягчения проявлений СПЯ с возрастом (уменьшение размеров яичников, снижение андрогенов, стабилизация менструального цикла) [108, 109]. Метаанализ F. Tehrani и соавт. (16 исследований) показал повышение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от ССЗ у женщин с СПЯ по сравнению с контрольной популяцией (ОШ: 1,38; 95% ДИ: 1,12–1,71 и ОШ: 1,53; 95% ДИ: 1,15–2,04 соответственно). Было также выявлено, что риск ССЗ повышался только в группе женщин репродуктивного возраста (ОШ: 1,43; 95% ДИ: 1,27–1,61) и практически не отличался от контроля в группе старшего/менопаузального возраста (ОШ: 1,03; 95% ДИ: 0,41–2,59) [110]. Наблюдение J. Schmidt и соавт. 25 женщин с СПЯ в течение 21 года показало повышение в группе СПЯ распространенности АГ и повышенного уровня триглицеридов по сравнению с контрольной группой, при этом частота инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета и смертность между группами не различались [111]. В целом данные когортных, перекрестных и популяционных исследований, несмотря на ограничения, чаще указывают на повышенную распространенность ССЗ у женщин с СПЯ по сравнению с общей популяцией [96, 112].

В литературе есть данные о неблагоприятном влиянии КОК на риск ССО при наличии исходной гиперхолестеринемии. Анализ M. Dragoman и соавт. показал повышение риска развития инфаркта миокарда у женщин с исходной гиперхолестеринемией, принимавших КОК (ОР: 24,7; 95% ДИ: 5,6–108,5), который значительно превышал отдельные риски при гиперхолестеринемии или при приеме КОК (ОР: 3,3; 95% ДИ: 1,6–6,8 и ОР: 2,0; 95% ДИ: 1,4–2,8 соответственно) [113]. Мы не нашли исследований или анализов, изучающих влияние приема КОК на ССО у женщин с СПЯ.

Тромбозы при СПЯ. Наличие у женщин с СПЯ таких факторов риска, как ожирение, СД, дислипидемия и АГ, предполагает повышенный риск тромбозов. Метаанализ K. Gariani и соавт., включавший 5 больших наблюдательных исследований из Дании, США и Великобритании, подтвердил повышение риска венозных тромбозов (ВТЭ) у женщин с СПЯ (ОШ: 1,70; 95% ДИ: 1,42–2,04; критерий оценки гетерогенности I^2 67%). Риск сохранялся также после коррекции данных по наличию ожирения и приему контрацептивных препаратов (ОШ: 1,89; 95% ДИ: 1,60–2,24; I^2 27%) [114].

Известно, что эстрогеновый компонент КОК влияет на эстроген-зависимые факторы свертывания крови, повышая свертываемость и снижая активность механизмов антикоагуляции. Тромбогенное действие эстрогена зависит от дозы, а также от вида эстрогена: влияние натуральных эстрогенов (ЭВ, эстрадиола гемигидрат или эстетрол) на свертываемость крови менее выражено, чем у ЭЭ [21, 115]. Прогестагены также оказывают влияние на свертываемость крови: прогестагены с более выраженным андрогенным действием (1–2 поколений) оказывают балансирующее влияние на тромбогенность эстрогенов, в то время как прогестагены с антиандрогенным действием повышают риск развития тромбозов [116]. Было показано, что КОК, содержащие дроспиренон, дезогестрели или гестоден, вызывали ВТЭ по крайней мере в 2 раза чаще, чем содержащие левонгестрел [115, 117].

Исследования риска ВТЭ при приеме КОК у женщин с СПЯ ограничены, полученные данные иногда противоречивы. Так, данные S.T. Bird и соавт. показали повышение риска ВТЭ в 2 раза у женщин с СПЯ, принимавших КОК, по сравнению с повышением риска в 1,5 раза у женщин с СПЯ, не принимавших КОК [118]. Напротив, результаты исследования E.M. Okoroji и соавт. свидетельствовали о снижении риска ВТЭ у женщин с СПЯ, принимавших КОК, по сравнению с не принимавшими препараты этой группы (ОШ: 0,8; 95% ДИ: 0,73–0,98) [119].

Таким образом, распространенность ССЗ при СПЯ обусловлена повышенной распространенностью факторов риска ССЗ в этой популяции. Что касается влияния КОК на риск ССЗ при СПЯ, данные во многом противоречивы. Это обусловлено, с одной стороны, разнородностью групп пациенток с СПЯ в плане гормональных нарушений, ожирения / избыточного веса, наличия АГ и дислипидемии и других фоновых показателей. С другой стороны, свойства КОК также неравноценны, как по количественному составу, так и по сочетанию эстрогенов и прогестагенов и их влиянию на различные факторы риска ССЗ. Следует отметить, что абсолютный риск ССО у женщин репродуктивного возраста очень низкий, поэтому риски развития инфаркта или ОНМК, ассоциированные с приемом КОК, также низкие.

В клинических рекомендациях «Синдром поликистозных яичников» (2022 г.) при установлении диагноза СПЯ рекомендованы рутинные исследования для оценки метаболических нарушений и скрининг на наличие факторов ри-

ска ССЗ: определение ИМТ, окружности талии для оценки ожирения / избыточного веса, оценка гликемического статуса (определение глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина, пероральный глюкозотолерантный тест), измерение АД, оценка липидного профиля, сбор семейного анамнеза, статуса курения и др. [1]. При назначении КОК пациенткам с СПЯ следует соблюдать особую осторожность в отношении общего для препаратов данной группы риска венозных и артериальных тромбозов. Необходима комплексная оценка факторов риска: наличие нарушений со стороны свертывающей системы, семейный и индивидуальный анамнез, недавние травмы, недавние/планируемые хирургические вмешательства и другие – эти факторы подробно указаны в инструкциях по медицинскому применению конкретных препаратов. Обобщенные рекомендации для принятия решения о назначении КОК с учетом всех рисков представлены в Национальных медицинских критериях приемлемости контрацепции (2023 г.), составленных на основе международных рекомендаций ВОЗ [20].

СПЯ, фертильность и КОК

Поскольку СПЯ является основной причиной женского бесплодия, вопрос о влиянии КОК на фертильность для женщин детородного возраста имеет первостепенное значение. Несмотря на данные различных исследований об отсутствии отрицательного влияния гормональных контрацептивов (ГК) фертильность [120], сомнения по этому поводу широко распространены среди населения, в том числе даже у женщин, принимающих КОК [121]. Поскольку гипо/ановуляция является одной из характеристик СПЯ, определение влияния приема КОК на фертильность у женщин с СПЯ затруднительно. Однако есть данные по влиянию КОК на результаты ВРТ у женщин с СПЯ. В литературе есть указания на задержку восстановления фертильности в зависимости от использования различных ГК [122]. Исследование D.R. Siegel и соавт. показало, что женщины, применявшие ГК более 2 лет, чаще пользовались вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ) в связи с бесплодием по сравнению с женщинами, применявшими ГК менее 2 лет или не применявшими ГК (64,3 vs 44,0%, $p=0,06$), в особенности экстракорпоральным оплодотворением (58,7 vs 18,2%, $p=0,01$). Кроме того, у длительно применявших ГК женщин стимуляция овуляции реже заканчивалась рождением живого ребенка по сравнению

с контрольной группой (8,9 vs 62,5%, $p < 0,001$). При этом длительное применение ГК не влияло на общую частоту рождений живых детей при применении ВРТ [123].

Влияние предшествующего применения КОК на исходы при ВРТ у женщин с СПЯ было проанализировано S.Y. Song и соавт. [124]. Результаты метаанализа показали, что предшествующее применение КОК не влияло на частоту возникновения клинических беременностей (ОШ: 0,93; 95% ДИ: 0,65–1,34, $I^2 = 76\%$) или синдрома гиперстимуляции яичников (ОШ: 0,90; 95% ДИ: 0,57–1,44, $I^2 = 0\%$), но при этом в группе ранее получавших КОК частота невынашивания беременности была выше (ОШ: 1,33; 95% ДИ: 1,02–1,72), а кумулятивная частота живорождения ниже (ОШ: 0,72; 95% ДИ: 0,54–0,98) по сравнению с контрольной группой. Также была обнаружена связь невынашивания и более низкой частоты живорождения с использованием протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ОШ: 1,69; 95% ДИ: 1,17–2,44 и ОШ: 0,38; 95% ДИ: 0,29–0,50 соответственно) [124].

Таким образом, применение КОК у женщин с СПЯ может оказать неблагоприятное влияние на исход применения в дальнейшем ВРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной пользой неконтрацептивного применения КОК у женщин с СПЯ является лечение проявлений гиперандрогении: в основном гирсутизма и, в меньшей степени, акне. Эффективность лечения гирсутизма комбинацией эстроген + прогестаген превышает эффективность лечения одним антиандрогенным средством благодаря дополнительному действию эстрогенов на ГСПГ. Для достижения эффекта длительность лечения КОК должна составлять не менее 6 месяцев. Все КОК оказывают антигирсутное действие и могут эффективно воздействовать на основные проявления СПЯ. Для лечения гирсутизма рекомендуется применять низкие дозы ЭЭ в комбинации с менее андрогенным прогестагеном, наибольшая эффективность при длительном применении (более 1 года) показана для КОК с ципротероном.

Рекомендации по использованию при акне, гирсутизме и/или гиперандрогении включены в инструкции по медицинскому применению некоторых комбинированных препаратов, содержащих ципротерон, дроспиренон и диеногест, поэтому традиционная формулировка руководств по СПЯ об off-label применении КОК корректна не во всех случаях. При принятии реше-

ния о применении КОК для лечения проявлений гиперандрогении следует учитывать степень выраженности этих проявлений, отсутствие эффекта от использования косметических методов коррекции и степень сосредоточенности женщины на этих проявлениях.

КОК могут использоваться при СПЯ по своему прямому назначению для контрацепции, а также для регуляции менструального цикла с целью профилактики гиперплазии эндометрия. В этих случаях следует учитывать заинтересованность женщины в беременности, поскольку, с одной стороны, СПЯ является основной причиной бесплодия, а с другой стороны, есть указания на неблагоприятное влияние длительного приема КОК на результаты ВРТ.

Распространенность факторов риска тромбоза и ССЗ среди женщин с СПЯ требует тщательного взвешивания всех *pro* и *contra* при назначении КОК. При постановке диагноза СПЯ рекомендованы рутинное определение ИМТ и других показателей для оценки ожирения / избыточного веса, оценка гликемического статуса, скрининг на наличие факторов риска ССЗ (измерение АД, оценка липидного профиля, сбор семейного анамнеза, определение курения) и тревожно-депрессивных расстройств. Следует также оценивать все риски, связанные непосредственно с приемом КОК: наличие факторов риска венозных и артериальных тромбозов (нарушения со стороны свертывающей системы, семейный анамнез, недавние травмы и хирургические вмешательства и другие). Также следует учитывать зависимость тромбогенного потенциала различных КОК от вида и дозы эстрогена и выраженности андрогенных свойств прогестагена.

КОК можно назначать при СПЯ женщинам с ожирением, не имеющим других факторов риска, однако следует их информировать о необходимости модификации образа жизни, направленной на снижение веса. Как вариант могут использоваться КОК, содержащие дроспиренон, который обладает антиминералокортикоидным действием и предупреждает развитие отеков и увеличение массы тела. Женщины с наличием одного или нескольких хорошо контролируемых факторов риска ССО должны быть тщательно обследованы перед назначением КОК, таким пациентам при длительном применении КОК следует чаще, чем остальным, проводить мониторинг влияния препаратов на эти факторы. У женщин с множественными факторами риска, любой из которых значительно повысит риск ССО, при-

менение КОК может повысить риск до недопустимого уровня.

Каждое назначение КОК при СПЯ должно быть взвешенным, индивидуализированным,

с обязательным обсуждением с пациенткой цели, необходимости, возможных рисков терапии и поведения при возникновении подозрений на развитие нежелательных явлений.

Литература / References

1. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Абсатарова ЮС, Григорян ОР, Дедов ИИ, Мельниченко ГА и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(2):112–27. Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, Grigoryan OR, Dedov II, Melnichenko GA, et al. Clinical guidelines "Polycystic ovary syndrome". *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):112–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl12874>
2. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(2):G43–G64. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096>
3. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 1. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291–300. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSC>
4. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415–26. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>
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. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
6. Mumusoglu S, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;12:66–71. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.03.004>
7. Bozdogan G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841–55. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
8. Emanuel RHK, Roberts J, Docherty PD, Lunt H, Campbell RE, Möller K. A review of the hormones involved in the endocrine dysfunctions of polycystic ovary syndrome and their interactions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1017468. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1017468>
9. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E628–37. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3908>
10. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1039–48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.091>
11. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):17–33. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq032>
12. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics (São Paulo)*. 2015;70(11):765–9. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(11\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(11)09)
13. Krentowska A, Kowalska I. Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(1):e3464. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3464>
14. Jacewicz-Święcka M, Kowalska I. Changes in metabolic profile in the women with a history of PCOS-A long-term follow-up study. *J Clin Med*. 2020;9(10):3367. <https://doi.org/10.3390/jcm9103367>
15. Wang Y, Ni Z, Li K. The prevalence of anxiety and depression of different severity in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(12):1072–8. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1942452>
16. Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, Morrow AS, Murad MH, Javed A. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62(2):318–25. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1692-3>
17. Bellver J, Rodríguez-Taberner L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(1):25–39. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1047-7>
18. Meczekalski B, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Chedraui P, Pérez-López FR. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(4):289–93. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1730794>
19. Yin W, Falconer H, Yin L, Xu L, Ye W. Association between polycystic ovary syndrome and cancer risk. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):106–7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5188>
20. Сухих ГТ, Прилепская ВН, ред. *Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции*. М.; 2023.

- Sukhikh GT, Prilepskaya VN, eds. *National medical criteria for the acceptability of contraceptive methods*. Moscow; 2023. EDN: [EFKVBW](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769187)
21. Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: review and perspective to mitigate the risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769187. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769187>
 22. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):13–24. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.09.004>
 23. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46 Suppl 1:S7–S16. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.09.014>
 24. Seidman L, Kroll R, Howard B, Ricciotti N, Hsieh J, Weiss H. Ovulatory effects of three oral contraceptive regimens: a randomized, open-label, descriptive trial. *Contraception*. 2015;91(6):495–502. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.03.001>
 25. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1263–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70120-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70120-1)
 26. Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2698–708. <https://doi.org/10.1093/humrep/der224>
 27. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception*. 2008;78(1):16–25. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.02.019>
 28. Ferriman D, Gallwey Jd. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:1440–7. <https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440>
 29. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1497–506. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.062>
 30. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>
 31. Pasquali R, Gambineri A. Therapy in endocrine disease: treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2):R75–90. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0585>
 32. Ceruti JM, Leirós GJ, Balañá ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;465:122–33. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.09.009>
 33. Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Figuera TM. Hirsutism, Normal androgens and diagnosis of PCOS. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(8):1922. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081922>
 34. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther*. 2006;19(4):210–23. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00077.x>
 35. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565–92. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
 36. Borzyszkowska D, Niedzielska M, Kozłowski M, Brodowska A, Przepiera A, Malczyk-Matysiak K, et al. Evaluation of hormonal factors in acne vulgaris and the course of acne vulgaris treatment with contraceptive-based therapies in young adult women. *Cells*. 2022;11(24):4078. <https://doi.org/10.3390/cells11244078>
 37. Ozdemir S, Ozdemir M, Görkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(2):199–204. <https://doi.org/10.3109/00016340903353284>
 38. Feng JG, Guo Y, Ma LA, Xing J, Sun RF, Zhu W. Prevalence of dermatologic manifestations and metabolic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome in north China. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):511–7. <https://doi.org/10.1111/jocd.12387>
 39. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, et al. Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):391–8. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.4498>
 40. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1071–83. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa839>
 41. Amiri M, Kabir A, Nahidi F, Shekofteh M, Ramezani Tehrani F. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018;23(1):64–77. <https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1435779>
 42. Morgante G, Cappelli V, Troia L, De Leo V. Evaluation of different antiandrogenic progestins on clinical and biochemical variables in polycystic ovary syndrome. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(3):176–81. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1736546>
 43. De Leo V, Morgante G, Piomboni P, Musacchio MC, Petraglia F, Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007;88(1):113–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.137>
 44. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, et al. Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1258–64. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02052>

45. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2012;98(4):1053–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.035>
46. Tang Z, Guan J, Mao JH, Han L, Zhang JJ, Chen R, Jiao Z. Quantitative risk-benefit profiles of oral contraceptives, insulin sensitizers and antiandrogens for women with polycystic ovary syndrome: a model-based meta-analysis. *Eur J Pharm Sci.* 2023;190:106577. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106577>
47. Dorgham N, Sharobim A, Haggag H, El-Kalioby M, Dorgham D. Adding combined oral contraceptives or metformin to laser treatment in polycystic ovarian syndrome hirsute patients. *J Drugs Dermatol.* 2021;20(3):302–6. <https://doi.org/10.36849/JDD.5652>
48. Shobeiri F, Jenabi E. The association between polycystic ovary syndrome and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(5):367–72. <https://doi.org/10.5468/oqs.2016.59.5.367>
49. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract.* 2016;2:14. <https://doi.org/10.1186/s40738-016-0029-2>
50. Ding DC, Chen W, Wang JH, Lin SZ. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):e12608. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012608>
51. Li Z, Wang YH, Wang LL, Hu DT, Teng Y, Zhang TY, et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer: an updated meta-analysis. *Scott Med J.* 2022;67(3):109–20. <https://doi.org/10.1177/00369330221107099>
52. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347(9017):1713–27. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90806-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90806-5)
53. Mørch LS, Hannaford PC, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1265–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1800054>
54. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: a UK nested case-control study and meta-analysis. *PLoS Medicine.* 2023;20(3):e1004188. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004188>
55. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):580.e1–580.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.002>
56. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellekjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):99–103. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.012>
57. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* 2013;78(8):782–5. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.04.004>
58. Yin W, Falconer H, Yin L, Xu L, Ye W. Association between polycystic ovary syndrome and cancer risk. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):106–7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5188>
59. Indhavivadhana S, Rattanachaiyanont M, Wongwananuruk T, Techatrasak K, Rayasawath N, Dangrat C. Endometrial neoplasia in reproductive-aged Thai women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;142(2):170–5. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12522>
60. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM; Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control.* 2010;21(12):2303–8. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9658-7>
61. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril.* 2018;110(5):794–809. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.021>
62. Savaris RF, Groll JM, Young SL, DeMayo FJ, Jeong JW, Hamilton AE, et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1737–46. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2600>
63. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci.* 2014;21(1):2. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-2>
64. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *J Clin Oncol.* 2016;34(35):4225–30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4638>
65. Pérez-Martín AR, Castro-Eguiluz D, Cetina-Pérez L, Velasco-Torres Y, Bahena-González A, Montes-Servín E, et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of endometrial cancer and the role of lifestyle in prevention. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22(4):499–510. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.6963>
66. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):516–21. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4942>
67. Burchardt NA, Shafrir AL, Kaaks R, Tworoger SS, Fortner RT. Oral contraceptive use by formulation and endometrial cancer risk among women born in 1947–1964: The Nurses' Health Study II, a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(8):827–39. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00705-5>
68. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.*

- 2017;32(5):1075–91.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex044>
69. Довженко ТВ, Ильина НА, Гродницкая ЕА. Проблема психических нарушений при синдроме поликистозных яичников. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(2):94–100.
 Dovzhenko TV, Ilyina NA, Grodnitskaya EE. Mental disorders in persons with polycystic ovary syndrome. *Social and Clinical Psychiatry*. 2015;25(2):94–100 (In Russ.). EDN: [UZQCV](https://doi.org/10.1093/humrep/dex044)
 70. Edwards AC, Lönn SL, Crump C, Mościcki EK, Sundquist J, Kessler KS, Sundquist K. Oral contraceptive use and risk of suicidal behavior among young women. *Psychol Med*. 2022;52(9):1710–7.
<https://doi.org/10.1017/S0033291720003475>
 71. Jung SJ, Cho SMJ, Kim HC. Association of oral contraceptive use with suicidal behavior among representative Korean population: results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007–2016). *J Affect Disord*. 2019;243:8–15.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.004>
 72. Yang Q, Lagerberg T, Sjölander A, Bertone-Johnson ER, Fang F, Ye W, et al. Use of hormonal contraceptives and antidepressants and risks of suicidal behavior and accidents among women with premenstrual disorders: a nationwide cohort study. *BMC Med*. 2022;20(1):482.
<https://doi.org/10.1186/s12916-022-02671-z>
 73. Dokras A, Sarwer DB, Allison KC, Milman L, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, et al. Weight loss and lowering androgens predict improvements in health-related quality of life in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):2966–74.
<https://doi.org/10.1210/jc.2016-1896>
 74. Cinar N, Harmanci A, Demir B, Yildiz BO. Effect of an oral contraceptive on emotional distress, anxiety and depression of women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1840–5.
<https://doi.org/10.1093/humrep/des113>
 75. Amisi CA. Markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome women: an update. *World J Diabetes*. 2022;13(3):129–49.
<https://doi.org/10.4239/wjdv13i3.129>
 76. Barber TM. Why are women with polycystic ovary syndrome obese? *British Medical Bulletin*. 2022;143(1):4–15.
<https://doi.org/10.1093/bmb/ldac007>
 77. Guo F, Gong Z, Fernando T, Zhang L, Zhu X, Shi Y. The lipid profiles in different characteristics of women with PCOS and the interaction between dyslipidemia and metabolic disorder states: a retrospective study in Chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:892125.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.892125>
 78. Kazemi M, Pierson RA, Lujan ME, Chilibeck PD, McBreaity LE, Gordon JJ, et al. Comprehensive evaluation of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk profiles in reproductive-age women with polycystic ovary syndrome: a large Canadian cohort. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(10):1453–60.
<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.11.026>
 79. Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Крутова ВА, Просолупова НС. Частота и структура метаболических нарушений у женщин с ожирением в сочетании с синдромом поликистозных яичников. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):254–62.
 Bolotova EV, Dudnikova AV, Krutova VA, Prosolupova NS. The frequency and structure of metabolic disorders in obese women in combination with polycystic ovary syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):254–62 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/omet12374>
 80. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):455–67.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
 81. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab*. 2020;35:100937.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.001>
 82. Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(8):1036–47.
<https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1318840>
 83. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, Farahmand M, Bahri Khomami M, No-roozadeh M, et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(5):343–53.
<https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1117069>
 84. Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2017;32(2):423–31.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dew329>
 85. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Trimou P, Schmidt J, Brännström M, Dahlgren E. Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: importance of obesity and abdominal fat distribution. *Hum Reprod Open*. 2020;(1):hoz042.
<https://doi.org/10.1093/hropen/hoz042>
 86. Kumarendran B, O'Reilly MW, Subramanian A, Šumilo D, Toulis K, Gokhale KM, et al. Polycystic ovary syndrome, combined oral contraceptives, and the risk of dysglycemia: a population-based cohort study with a nested pharmacoepidemiological case-control study. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2758–66.
<https://doi.org/10.2337/dc21-0437>
 87. Wu L, Liu Y, Huang X, Lin K, Liu Y, Li Z, et al. Oral contraceptives (OCs) in combination with metformin versus OCs alone on metabolism in nonobese polycystic ovary syndrome: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;99(1):3–16.
<https://doi.org/10.1111/cen.14895>
 88. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD003987.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003987.pub5>

89. Hirschberg AL, Byström B, Carlström K, von Schoultz B. Reduced serum cholecystokinin and increase in body fat during oral contraception. *Contraception*. 1996;53(2):109–13.
[https://doi.org/10.1016/0010-7824\(95\)00265-0](https://doi.org/10.1016/0010-7824(95)00265-0)
90. Arusoglu G, Koksal G, Cinar N, Tapan S, Aksoy DY, Yildiz BO. Basal and meal-stimulated ghrelin, PYY, CCK levels and satiety in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of low-dose oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4475–82.
<https://doi.org/10.1210/jc.2013-1526>
91. Naessén S, Carlström K, Byström B, Pierre Y, Hirschberg AL. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(5):548–54.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.03.008>
92. Lindh I, Ellström AA, Milsom I. The long-term influence of combined oral contraceptives on body weight. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1917–24.
<https://doi.org/10.1093/humrep/der094>
93. Aydin K, Cinar N, Aksoy DY, Bozdag G, Yildiz BO. Body composition in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of ethinyl estradiol and drospirenone combination. *Contraception*. 2013;87(3):358–62.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.07.005>
94. Berenson AB, Rahman M. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):329.e1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.12.052>
95. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(4):517–27.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00701.x>
96. Cooney LG, Dokras A. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: current guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(1):83–95.
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.11.001>
97. Беглова АЮ, Элгина СИ. Метаболические и сердечно-сосудистые риски у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;(4):44–9.
Beglova AYU, Elgina SI. Metabolic and cardiovascular risks in women of reproductive age with polycystic ovary syndrome. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2018;(4):44–9 (In Russ.). EDN: YRNDGH
98. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):23.
<https://doi.org/10.1186/s12958-020-00576-1>
99. Daan NM, Louwers YV, Koster MP, Eijkemans MJ, de Rijke YB, Lentjes EW, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril*. 2014;102(5):1444–51.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.001>
100. de Medeiros SF. Risks, benefits size and clinical implications of combined oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):93.
<https://doi.org/10.1186/s12958-017-0313-y>
101. Yildizhan R, Gokce AI, Yildizhan B, Cim N. Comparison of the effects of chlormadinone acetate versus drospirenone containing oral contraceptives on metabolic and hormonal parameters in women with PCOS for a period of two-year follow-up. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(5):396–400.
<https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1006187>
102. Vieira CS, Martins WP, Fernandes JB, Soares GM, dos Reis RM, de Sá MF, Ferriani RA. The effects of 2 mg chlormadinone acetate/30 mcg ethinylestradiol, alone or combined with spironolactone, on cardiovascular risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. 2012;86:268–75.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.12.011>
103. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95:1073–9.e1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.027>
104. Pinola P, Puukka K, Piltonen TT, Puurunen J, Vanky E, Sundstrom-Poromaa I, et al. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertil Steril*. 2017;107:788–95.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.017>
105. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459–67.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.628875>
106. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):112–26.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmr046>
107. Meun C, Franco OH, Dhana K, Jaspers L, Muka T, Louwers Y, et al. High androgens in postmenopausal women and the risk for atherosclerosis and cardiovascular disease: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1622–30.
<https://doi.org/10.1210/jc.2017-02421>
108. Guan C, Zahid S, Minhas AS, Ouyang P, Vaught A, Baker VL, Michos ED. Polycystic ovary syndrome: a “risk-enhancing” factor for cardiovascular disease. *Fertil Steril*. 2022;117(5):924–35.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.03.009>
109. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 1):263–9.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31823f7135>
110. Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):12–23.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1650337>
111. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*.

- 2011;96(12):3794–803.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-1677>
112. Bajuk Studen K, Pfeifer M. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect.* 2018;7(7):R238–R251.
<https://doi.org/10.1530/EC-18-0129>
 113. Dragoman M, Curtis KM, Gaffield ME. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes. *Contraception.* 2016;94(3):280–7.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.08.002>
 114. Gariani K, Hugon-Rodin J, Philippe J, Righini M, Blondon M. Association between polycystic ovary syndrome and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020;185:102–8.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.019>
 115. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ.* 2011;343:d6423.
<https://doi.org/10.1136/bmj.d6423>
 116. Карева ЕН. Тромбозы и гестагены. *Доктор.Ру.* 2019;(7):57–64.
 Kareva EN. Thrombosis and gestagens. *Doctor.Ru.* 2019;(7):57–64 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64>
 117. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, Martinez EZ, Marzocchi-Machado CM, de Sá MFS, Tolo MRT. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(4):e385.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000385>
 118. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etmnan M, Delaney JA. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *CMAJ.* 2013;185(2):E115–20.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.120677>
 119. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003–2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(5):377.e1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.007>
 120. Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med.* 2018;3:9.
<https://doi.org/10.1186/s40834-018-0064-y>
 121. Landersoe SK, Petersen KB, Vassard D, Larsen EC, Nielsen HS, Pinborg A, et al. Concerns on future fertility among users and past-users of combined oral contraceptives: a questionnaire survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019;24(5):347–55.
<https://doi.org/10.1080/13625187.2019.1639659>
 122. Yland JJ, Bresnick KA, Hatch EE, Wesselink AK, Mikkelsen EM, Rothman KJ, et al. Pregravid contraceptive use and fecundability: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3966.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m3966>
 123. Siegel DR, Fresia J, Fought A, Sheeder J, Hampanda K, Appiah L. The effect of hormonal contraception use on ovarian reserve markers and the uptake of assisted reproductive technology in individuals seeking an infertility evaluation. *Cureus.* 2023;15(6):e40927.
<https://doi.org/10.7759/cureus.40927>
 124. Song SY, Yang JB, Song MS, Oh HY, Lee GW, Lee M, et al. Effect of pretreatment with combined oral contraceptives on outcomes of assisted reproductive technology for women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3):737–50.
<https://doi.org/10.1007/s00404-019-05210-z>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *И.А. Мазеркина* – поиск и обобщение данных литературы, написание и редактирование текста рукописи; *И.Г. Давыдов* – поиск литературы, редактирование текста рукописи; *О.С. Аляутдина* – концепция исследования, редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Irina A. Mazerkina* carried out the literature search, summarised literature data, drafted and edited the manuscript. *Igor G. Davydov* carried out the literature search and edited the manuscript. *Olga S. Alyautdina* conceptualised the study, edited the manuscript, and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Давыдов Игорь Григорьевич

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4456-6567>

Аляутдина Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0770-8020>

Поступила 22.02.2024

После доработки 11.04.2024

Принята к публикации 06.06.2024

Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Igor G. Davydov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4456-6567>

Olga S. Alyautdina, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0770-8020>

Received 22 February 2024

Revised 11 April 2024

Accepted 6 June 2024