

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА, ВЫЗВАННЫХ ОВУЛЯТОРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Цель обзора: представление современных данных о патогенезе нарушений менструального цикла (НМЦ), связанных с овулаторной дисфункцией, и эффективности их лечения медикаментозными средствами.

Основные положения. Показано, что НМЦ – результат нарушений циклического производства гонадотропных и половых гормонов. Среди гормональных средств для лечения НМЦ выгодно отличаются комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы (КОК), в особенности имеющие в своем составе дроспиренон (ДРСП). Введение левомефолата кальция – биологически активной формы фолата – в состав КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и ДРСП, оказывает потенцирующее действие, связанное с их неконтрацептивными эффектами, обусловленными антиандrogenной и антиминералокортикоидной активностью. Показано, что левомефолат кальция, участвующий в обменных процессах организма человека, в составе КОК имеет протективное влияние на сердечно-сосудистую систему (за счет снижения уровня гомоцистеинемии) при синдроме поликистозных яичников, способствует снижению ожирения.

Заключение. Комбинация 30ЭЭ/ДРСП способствует нормализации менструального цикла и имеет неконтрацептивные эффекты, связанные с антиандrogenным и антиминералкортикоидным действием, а фортификация левомефолатом кальция, кроме того, способствует нормализации менструального цикла. Кроме того, данная комбинация оказывает положительное влияние на гормональный профиль и показатели липидного обмена, имеет протективное действие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с метаболическим синдромом при поликистозных яичниках и способствует нормализации веса.

Ключевые слова: фолаты, левомефолат кальция, дроспиренон, гомоцистеин, комбинированные оральные контрацептивы, неконтрацептивные эффекты, протективное действие, синдром поликистозных яичников.

G.B. DIKKE, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

THERAPEUTIC TACTICS WITH VIOLATIONS OF THE MENSTRUAL CYCLE CAUSED BY OVULATORY DYSFUNCTION

Purpose: presentation of modern data on the pathogenesis of menstrual cycle disorders (NMCs) associated with ovulatory dysfunction, and the effectiveness of their treatment with medication.

Basic provisions. It is shown that NMC is the result of violations of the cyclic production of gonadotropic and sex hormones. Among the hormonal drugs for the treatment of NMCs, combined estrogen-progestational oral contraceptives (COCs), especially those with drospirenone (DRSP), are advantageous. The introduction of calcium levomefolate - biologically active form of folate-in the composition of COCs containing 30 µg of ethinylestradiol and DRSP has a potentiating effect associated with their non-contraceptive effects due to antiandrogenic and antimineralcorticoid activity. It was shown that calcium levomefolate, which participates in human body metabolism, as a component of COC, has a protective effect on the cardiovascular system (due to a decrease in the level of homocysteinemia) in the syndrome of polycystic ovaries, contributes to reducing obesity.

Conclusion. The combination of 30EE/DRSP promotes the normalization of the menstrual cycle and has non-contraceptive effects associated with antiandrogenic and antimineralcorticoid action, and fortification with calcium levomefolate also has a positive effect on the hormonal profile and lipid metabolism, has a protective effect on cardiovascular diseases in women with the metabolic syndrome in polycystic ovaries, contributes to the normalization of weight.

Keywords: folate, calcium levomefolate, drospirenone, homocysteine, combined oral contraceptives, non-contraceptive effects, protective effect, syndrome of polycystic ovaries.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА (НМЦ)

Согласно рекомендациям Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) 2011 года, параметры нормального менструального цикла включают: регулярность (с отклонениями от 2 до 20 дней при наблюдении в течение 12 месяцев), длительность цикла – 24–38 дней, продолжительность менструального кровотечения – 4,5–8 дней и объем кровопотери – от 5 до 80 мл [1].

В настоящее время общепринятым является термин «аномальные маточные кровотечения» (АМК), который был одобрен на XIX Всемирном конгрессе акушеров

и гинекологов FIGO (4–9 октября 2009 г., Кейптаун, Южно-Африканская Республика) и подразумевает любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации у женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Это состояние затрагивает приблизительно 30% женщин в течение репродуктивных лет и оказывает существенное влияние на их качество жизни [3].

В Классификационной системе FIGO (PALM-COEIN) причин аномальных маточных кровотечений (АМК) у небеременных женщин репродуктивного возраста [4] они подразделяются «на связанные со структурными аномалиями матки (PALM) и не связанные с ними COEIN». При этом НМЦ следует классифицировать как АМК, обусловленные овулаторной дисфункцией.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НМЦ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЯМИ ОВУЛЯЦИИ

На данный момент остается актуальным изучение механизмов нарушений ритма менструаций в отсутствие анатомического субстрата. Определение наиболее вероятной этиологии НМЦ имеет большое значение для выбора эффективного метода лечения для отдельного пациента и осуществляется путем изучения анамнеза, проведения физического обследования и анализа лабораторных тестов [2, 4, 5].

В этиопатогенезе НМЦ при нарушениях овуляции (по современной классификации – овуляторные АМК) играют роль: отсутствие циклического производства прогестерона; эндокринопатии (СПКЯ, гипотиреоз, гиперпролактинемия, стресс, ожирение, анорексия, профессиональный спорт); необъяснимые нарушения овуляции (незрелость гипotalамо-гипофизарной системы в подростковом возрасте и угасание функции яичников в период менопаузального перехода) [4].

Овуляторные АМК, связанные преимущественно с нарушением ритма менструаций, обусловлены изменениями координации между компонентами гипotalамо-гипофизарно-гонадной оси и органов-мишеней. Циклическая дисфункция связана с нарушениями механизмов «положительной и отрицательной обратной связи» и проявляется аномалиями синтеза эстрадиола или отражает внешние воздействия, которые могут влиять на нормальную функцию гипotalамуса, – генератора импульсов гонадотропин-рилизинг гормонов. Она может включать в себя ряд изменений – от «качественных» нарушений в цикле, таких как недостаточность лютеиновой фазы, до прекращения циклической активности и ановуляции, как, например, при аменорее [6].

ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ НМЦ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ОВУЛЯЦИИ, И ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

После исключения структурной патологии эндометрия медикаментозная терапия овуляторных АМК является методом «первого выбора» [2, 5, 7], а КОК рассматривают в качестве «первой линии» гормонального лечения [2, 5, 8]. КОК обеспечивают стабильность менструального цикла, уменьшают объем кровопотери, могут применяться в циклическом или непрерывном режиме и являются хорошим вариантом для женщин, нуждающихся в надежной контрацепции.

Механизм, обеспечивающий контрацептивное действие, а именно подавление циклической выработки гонадотропных и половых гормонов, является также и механизмом регуляции продолжительности и цикличности менструального цикла, который контролируется поступлением в организм стабильной дозы гестагена, содержащегося в КОК [6].

Рекомендуется выбирать препарат, содержащий по меньшей мере 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ), что обеспечивает лучший контроль цикла. Показано, что такая доза

эстрогена способствует сохранению толщины эндометрия на уровне, предотвращающем его атрофию, что характеризуется меньшей частотой межменструальных кровотечений [9].

Насыщение организма фолатами в период приема КОК играет также важную роль в регуляции циклических процессов в яичниках и ритма менструаций после их отмены. Фолаты принимают участие в жизненно важных процессах, таких как синтез ДНК и важнейших аминокислот (метионина, серина, глицина и др.) и метилировании ДНК и РНК, а значит, влияют на фолликулогенез и развитие/деление клеток эндометрия [10].

Было показано, что повышение концентрации гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови у здоровых, регулярно менструирующих женщин репродуктивного возраста ($n = 259$) ассоциируется с гормональными изменениями – снижением уровней эстрадиола (-2,3% на каждую единицу гомоцистеина) и прогестерона (-6,5% на каждую единицу гомоцистеина), а также повышением концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в период предполагаемой овуляции. Установлено, что более высокие концентрации ГЦ взаимосвязаны с повышением риска спорадической ановуляции на 33%, что указывает на нарушенную овуляторную функцию, и, наоборот, более высокое соотношение фолатов к ГЦ снижает риск ановуляции на 10% [11].

В другой работе, оценивавшей действие фолатов на секрецию гонадотропных и яичниковых гормонов и частоту спорадической ановуляции у fertильных женщин, было показано, что потребление синтетического фолата (фолиевая кислота) было связано с более высоким уровнем прогестерона в среднем на 16,0% (95% ДИ: 0,5-33,8%; $p = 0,05$) по сравнению с женщинами, которые их не принимали. Кроме того, потребление синтетического фолата было обратно пропорционально частоте спорадической ановуляции, которая была ниже на 64% (95% ДИ: 8-86%), соответственно, ($p = 0,03$) [12]. Обсуждая полученные результаты, те же авторы отмечают, что в более ранних исследованиях на животных получены аналогичные результаты: дефицит фолатов частично ингибировал овуляцию у лабораторных крыс, приводил к снижению сывороточного эстрадиола и прогестерона и в результате – к нарушению менструального цикла у резус-макак, а добавки фолиевой кислоты, напротив, способствовали наступлению овуляции и увеличению помета у свиней [12].

Chavarro J.E. с соавт., изучавшие влияние поливитаминных комплексов на частоту овуляторного бесплодия у женщин, предположили, что именно фолиевая кислота объясняет часть ассоциаций между ними (относительный риск OR = 0,59; 95% ДИ: 0,46-0,75; $p = 0,001$ по сравнению с женщинами, не принимавшими поливитамины) [13].

Наблюдаемая связь между приемом фолатов и ановуляцией объясняется, в частности, тем, что накопление ГЦ может привести к уменьшению деления клеток, увеличению продукции воспалительных цитокинов, изменению метаболизма оксида азота, повышенному окислительному стрессу, повышению апоптоза и нарушению реакции метилирования [14], которые впоследствии могут

повлиять на развитие ооцитов. Исследования качества ооцитов в *in vitro* подтвердило это, показав, что женщины, получавшие добавку фолиевой кислоты, имели лучшее качество ооцитов и более высокую степень зрелых ооцитов по сравнению с женщинами, которые ее не получали [15]. Реакция яичников на эндогенные импульсы ФСГ также снижается при низких концентрациях фолиевой кислоты, а гранулезные клетки производят меньше базального и стимулированного эстрadiола [10], что может привести к нарушению овуляции. Таким образом, дефицит фолатов может способствовать «неэффективному» процессу воспроизведения и созревания яйцеклетки и нарушению регулярности менструального цикла.

Что касается выбора гестагена, содержащегося в КОК, то широкий спектр препаратов, отличающихся своими неконтрацептивными эффектами, предоставляет возможность удовлетворить дополнительные потребности пациенток.

Так, антиандрогенный эффект некоторых гестагенов в сочетании с 30 мкг ЭЭ позволяет не только стабилизировать ритм менструаций, но и обеспечить улучшение симптомов гиперандрогенной дермопатии (уменьшить акне, себорею, гирсутизм) при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [9, 16].

Однако, улучшая гормональный профиль больной с СПКЯ, антиандрогенные прогестины далеко не всегда демонстрируют благоприятное действие на метаболический компонент заболевания, который играет большую роль в формировании сердечно-сосудистых заболеваний. Концепция профилактики кардиометаболического риска у больных с СПКЯ в связи с этим должна предусматривать два направления. Во-первых, коррекцию гиперандрогении как ведущую причину ановуляции и накопления висцерального жира. Во-вторых, предотвращение избыточной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом необходимо обеспечить раннее начало профилактических мероприятий, учитывая прогрессирующую развитие метаболических нарушений с течением времени у этой категории больных [17, 18].

Решение поставленной задачи лежит в плоскости назначения КОК, прогестагенный компонент которого обладает не только антиандрогенной, но и клинически значимой антиминералокортикоидной активностью. Единственный из прогестинов, отвечающий этим требованиям, – дроспиренон (ДРСП). Лечебные свойства комбинации ЭЭ/ДРСП у больных с СПКЯ в равной степени связаны с остаточной антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью и подтверждены клиническими исследованиями и врачебной практикой.

Vincenzo De Leo с соавт. показали, что КОК, содержащие ДРСП, эффективнее снижают концентрацию свободного тестостерона и повышают концентрацию белка, связывающего половые стероиды, по сравнению с хлорамином ацетатом, гестоденом и дезогестрелом [19].

ДРСП способен нивелировать негативное действие альдостерона, поскольку блокирует связывание его с рецепторами в почках [20]. Благодаря антиминералокор-

тикоидному действию ДРСП препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшая побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела, вследствие чего улучшается переносимость препарата и возможность его длительного использования.

Использование ЭЭ/ДРСП в группах риска при необходимости предохранения от беременности может рассматриваться как первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, хотя для подтверждения этого положения требуются долговременные исследования [9]. Существенное дополнение в реализацию стратегии профилактики НМЦ и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с метаболическими нарушениями на фоне СПКЯ может внести КОК, содержащий ДРСП, фортифицированный левомефолатом кальция, – биологически активной формой фолата (Ярина Плюс). Отмечено, что левомефолат кальция в дозе 113 мкг/сут снижает уровень ГЦ в плазме на 14,6% по сравнению с плацебо [21].

Эндотелиальная дисфункция является общей чертой сосудистых заболеваний. ГЦ как неутилизированный промежуточный компонент дефицита фолатного цикла оказывает разрушительное воздействие на стенки сосудов, приводя к атеросклеротическим поражениям, а также включает неблагоприятное действие на свертывание крови, артериальную вазодилатацию и утолщение стенок артерий [22]. Исследованиями в течение последних 15 лет установлено, что ГЦ является ранжированным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, инсульта, венозной тромбоэмболии, атеросклероза [23]. Полагают, что гипергомоцистеинемия – более информативный показатель развития болезней сердечно-сосудистой системы, чем холестерин. Повышение уровня ГЦ крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и на 60% у мужчин, а при увеличении уровня ГЦ в плазме на 2,5 ммоль/л риск инфаркта миокарда возрастает на 10%, а риск инсульта – на 20% [24]. Повышенный уровень ГЦ является серьезным предиктором смертности людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями или выявленными другими факторами риска [25].

В ретроспективном когортном исследовании у 5056 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) был проанализирован уровень фолатов в крови. Всего за 15 лет произошло 195 смертей от инфарктов миокарда, при этом чем ниже был уровень фолатов в сыворотке крови, тем более высоким оказывался риск. Вероятность коронарной катастрофы при минимальной концентрации в крови фолатов (менее 6,8 нмоль/л) была выше на 69% по сравнению с группой больных ИБС, в крови которых содержание фолатов превышало 13,6 нмоль/л (ОР = 1,69; 95%-ный ДИ: 1,10–2,61). Исследование позволило выявить достоверную корреляцию между дефицитом фолатов в рационе и смертностью от ИБС [26].

Согласно метаанализу 2012 года, объединившему результаты 26 рандомизированных клинических исследований, с участием 58804 пациентов, прием фолиевой

кислоты снижает риск инсульта [27]. По данным других исследователей, уменьшает вероятность парезов, параличей и заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и сочетанием хронических заболеваний почек с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий [28].

Хорошо известно, что у женщин с ожирением часто присутствуют олигоменорея, аменорея или другие варианты нерегулярных менструаций, причем возраст возникновения ожирения и НМЦ значительно коррелируют друг с другом [29]. Эти результаты были подтверждены Jokela M et al. [30], которые показали, что при ожирении в подростковом возрасте увеличивается риск возникновения НМЦ, а число детей у них по достижении репродуктивного возраста меньше на 32–38% по сравнению с подростками с нормальным весом. У женщин с ожирением, по сравнению с женщинами с нормальным весом, в два раза больше шансов иметь нерегулярный цикл независимо от ИМТ (ОШ = 2,61; 95% ДИ: 1,28–5,35) [31].

Ожирение является независимым фактором риска для гормональных аномалий, таких как повышенные концентрации тестостерона и инсулина, снижение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, повышение уровня эстрогенов в результате периферического превращения ароматазой андрогенов (в частности, андростендиона) в эстроген в жировой ткани [31], что неизбежно влияет на менструальный цикл. M.G. Lasquety с соавт. пришли к выводу, что на фоне ожирения частота овуляторных циклов снижается, а продолжительность лuteиновой фазы укорачивается [32].

Потеря веса сама по себе коррелирует с улучшением цикличности менструаций [33]. Женщины, страдающие ожирением, также имеют резистентность к инсулину, что является характерной особенностью СПКЯ, и прием метформина для восстановления нормальных менструаций может оказывать положительное действие [34].

Измерение толщины эндометрия у женщин, принимавших КОК, показало одинаковые результаты для пациентов с ожирением и нормальным весом (6,9 против 6,3 мм, соответственно, $p = 0,68$), что свидетельствует об одинаковой эффективности лечения НМЦ [36]. Фармакокинетическое исследование показало более длительный период полураспада, более медленное выведение метаболитов у женщин с ожирением, что может означать неполное подавление овуляции, однако на толщину эндометрия это влияния не оказывает [37]. Показано также, что вес и ИМТ практически не влияли на контрацептивную эффективность КОК у женщин с ожирением [35, 36].

Медицинские критерии приемлемости контрацепции ВОЗ поддерживают использование КОК, когда потенциальные преимущества перевешивают риски (категория 2) для женщин с ИМТ от 30 до 34 кг/м². У женщин с ИМТ > 35 категория меняется на 3, что указывает на то, что риски могут перевесить выгоды [38].

Систематический анализ литературы, включавший 18 статей, показал преимущества КОК, содержащего 30ЭЭ/ДРСП, по сравнению с метформином в модулировании общего тестостерона, глобулин-связывающего половые

стероиды (ГСПС), ФСГ и свободного индекса андрогенов, тогда как метформин был более эффективным в снижении ИМТ, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. ДРСП превосходил ципротерона ацетат в снижении общего холестерина и резистентности к инсулину (индекс НОМА). ДРСП показал лучший эффект при модулировании холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности по сравнению с дезогестрелом. По сравнению с монотерапией КОК с ДРСП его комбинация с метформином оказалась лучше в снижении ИМТ, ЛГ и липопротеинов низкой плотности [39].

Кроме того, была исследована потенциальная роль ДРСП в дифференцировке адипоцитов. Оказалось, что воздействие ДРСП имеет выраженный дозозависимый эффект на ингибирование дифференциации жировой ткани и накопление триглицеридов в клетках 3T3-L1 и 3T3-F442A, а также заметно ингибирует жировое превращение первичных преадипоцитов человека, полученных из висцеральных (брюшечных и эпикардиальных) и подкожных жировых клеток. То есть ДРСП оказывает сильное антиадипогенное влияние, связанное с изменением транскрипционного контроля адипогенеза с помощью антагонистического эффекта, на минералкортикоидный рецептор (МР) [40]. В клиническом исследовании оценивался эффект КОК с ДРСП на динамику массы тела по сравнению с КОК, содержащим ЛНГ. Между циклом перед началом использования и шестым циклом лечения средний вес тела снизился на 0,8 до 1,7 кг в группах принимавших КОК с ДРСП, тогда как в группе ЛНГ он увеличился на 0,7 кг ($p < 0,05$) [41]. Таким образом, избирательная МР-блокада может использоваться в качестве нового терапевтического варианта для контроля чрезмерного отложения жировой ткани и связанных с ней метаболических рисков.

Минимальный курс лечения овуляторных АМК эстроген-гестагенными препаратами составляет 6 мес. При необходимости контрацепции, а также для поддержания концентрации фолиевой кислоты на оптимальном уровне, в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (2011 г.), препарат Ярина Плюс может применяться длительное время [38].

Высокий контрацептивный эффект 30ЭЭ/ДРСП позволяет удовлетворить потребность женщин в надежной контрацепции (индекс Перля 0,66 для женщин 18–50 лет) и подтвержден реальной клинической практикой [42]. Безопасность ДРСП-содержащих КОК подтверждена в масштабном проспективном когортном наблюдательном исследовании INAS SCORE с участием 50203 пациенток из 7 стран (105761 женщин-лет), где было показано, что риск кардиоваскулярных осложнений у женщин, принимающих 30ЭЭ/ДРСП, не отличается от КОК с другим составом [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при НМЦ, обусловленных нарушениями овуляции, средствами «первой линии» для женщин, нуждающихся в контрацепции, являются КОК. Комбинация 30ЭЭ/ДРСП способствует нормализации менструального

цикла и имеет неконтрацептивные эффекты, связанные с антиандrogenным и антиминералкортикоидным действием, а фортификация левомефолатом кальция, кроме того, оказывает положительное влияние на гормональный профиль и показатели липидного обмена, имеет протективное действие в отношении сердечно-

сосудистых заболеваний у женщин с метаболическим синдромом при поликистозных яичниках и способствует нормализации веса.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*, 2011, 29(5): 383-90.
2. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive aged women. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 557. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(4): 891-896.
3. Matteson KA, Abed H, Wheeler TL, Sung VW et al. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012, 19(1): 13-28.
4. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011, 113(3): 3-13.
5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute of Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline 44. London: RCOG Press, 2007. Update 2018. Available at: <http://www.nice.org.uk/>
6. Beshay VE, Carr BR. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis and Control of the Menstrual Cycle. In: Falcone T, Hurd W. (eds) Clinical Reproductive Medicine and Surgery. Springer, New York, 2013.
7. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(1): 31-44.
8. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 4, Art. No.: CD002126.
9. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): Клинические рекомендации (протокол лечения). РОАГ М., 2015. 22 с. / Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подкоды к диагностике и лечению): Клинические рекомендации (протокол лечения). РОАГ М., 2015. 22 с. (in Russian).
10. Hosseini B, Eslamian G. Association of Micronutrient Intakes With Female Infertility: Review of Recent Evidence. *Thrita*, 2015, 4(1): e25586.
11. Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL, Schliep KC, Gaskins AJ et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Hum Reprod*, 2017, 32(8): 1743-1750.
12. Gaskins AJ, Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, Pollack AZ, et al. The Impact of Dietary Folate Intake on Reproductive Function in Premenopausal Women: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE*, 2012, 7(9): e46276.
13. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril*, 2008, 89: 668-676.
14. Pizzorno JE, Muray MT. Textbook of Natural Medicine, 4th Edition. 2013. 1916 p.
15. Agarwal A, Aziz N, Rizk B. Studies on Women's Health. Springer Science & Business Media, 2012. 364 p.
16. Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *International Journal of Women's Dermatology*, 2017, 3: 44-52.
17. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 7(4), Art. No.: CD000154.
18. Lethaby A, Irvine GA, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, 1, Art. No.: CD001016.
19. De Leo V, Di Sabatino A, Musacchio MC et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*, 2010, 82(3): 276-280.
20. Кузнецова И.В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Акушерство и гинекология*, 2016, 6: 108-114. / Kuznetsova I.V. Metabolicheskiye effekty kombinirovannoy gormonal'noy kontrakteptsiy i risk tromboticheskikh oslozhnenii. *Akushersvo i ginekologiya*, 2016, 6: 108-114 (in Russian).
21. Debreceni B, Debreceni L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(3): 130-138.
22. Ganguly P, Alami SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*, 2015, 14: 6. Published online 2015 Jan 10. doi: 10.1186/1475-2891-14-6.
23. Matteson KA, Abed H, Wheeler TL, Sung VW, Rahn DD et al. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012, 19(1): 13-28.
24. Clarke R, Bennett DA, Parish S, Verhoef P et al. Homocysteine and Coronary Heart Disease: Meta-analysis of MTHFR Case-Control Studies, Avoiding Publication Bias. *PLoS Med*, 2012, 9(2): e1001177. Published online 2012 Feb 21. doi: 10.1371/journal.pmed.1001177.
25. Hung J, Beily JP, Knuiman MW, Divitini M. Folate and Vitamin B-12 and Risk of Fatal Cardiovascular Disease: Cohort Study From Busselton, Western Australia. *BMJ*, 2003, 326(7381): 131-134.
26. Yan HT, Lee MM, Hong KS, Ovbiagele B, Saver JL. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(8): 745-754.
27. Huo Y, Qin X, Wang J et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(6): 544-551.
28. Qin X, Xu M, Zhang Y et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 307-313.
29. Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015 May, 29(4): 516-27.
30. Jokela M, Kivima M, Elovaainio M, Viikari J et al. Body Mass Index in Adolescence and Number of Children in Adulthood. *Epidemiology*, 2007, 18(5): 599-606.
31. Wei S, Schmidt MD, Dwyer T, Norman RJ, Venn AJ. Obesity and menstrual irregularity: associations with SHBG, testosterone, and insulin. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(5): 1070-6.
32. Laskey MG, Rodriguez D, Fehring RJ. The Influence of BMI Levels on Phases of the Menstrual Cycle and Presumed Ovulation. *The Linacre Quarterly*, 2013, 79(4): 451-459.
33. Dag ZO, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2015, 16(2): 111-117.
34. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, et al. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Rep*, 2006, 21: 80e9.
35. Dinger JC, Cronin M, Mohner S et al. Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201: 263.
36. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Jul 7, 7: CD008452.
37. Edelman AB, Carlson NE, Stouffer RL, et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity: a mechanism for contraceptive failure? *Fertil Steril*, 2008, 88: S51.
38. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th ed. Switzerland: WHO, 2015. 169 p.
39. Li J, Ren J, Sun W. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 210: 13-21.
40. Caprio M, Antelmi A, Chertite G, Muscat A et al. Antidiapogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*, 2011, 152(1): 113-25.
41. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovitz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *Journal Clinical Endoc Metab*, 1995, 80(6): 1816-1821.
42. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestimate acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2011, 16(6): 430-43.
43. Dinger J, Minhb TD, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*, 2016, 94: 328-39.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Дикке Галина Борисовна – чл.-корр. Российской Академии Естествознания, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов»