

Н.Ю. Педаченко, д. мед. н., професор, кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ;  
О.Б. Шушкевич, к. мед. н., відділ ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

# Синдром полікістозних яєчників: у фокусі — своєчасна профілактика онкоризиків

За матеріалами конференції

У рамках вебінару «СПКЯ-марафон. Інформаційне перезавантаження. Чи існують віддалені онкоризики?» з актуальними доповідями виступили професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Наталя Юрївна Педаченко та науковий співробітник відділу ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», кандидат медичних наук Олександр Броніславович Шушкевич. Спікери всебічно розглянули онкологічні ризики та можливість їх модифікації у жінок із синдромом полікістозних яєчників із метою запобігання розвитку канцерогенезу.  
**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, адипонектин, ожиріння, гіперплазія ендометрія, інсулін.

Тему патогенезу й сучасного підходу до менеджменту синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) докладно висвітлює професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Наталя Юрївна Педаченко.

СПКЯ, як клінічний симптомокомплекс, характеризується оліго-/аменореєю, ановуляцією, безпліддям у поєднанні з ендокринними порушеннями, такими як гіперандрогенія, високий рівень лютеїнізуючого гормону, гіперсекреція інсуліну й інсулінорезистентність.

Згідно із сучасними поглядами, СПКЯ відносять до мультифакторного патологічного стану, у патогенезі якого задіяні:

- гіпоталамо-гіпофізарна система (гонадотропна функція гіпофіза);
- яєчники (оваріальний стероїдогенез);
- наднирники (стероїдогенез);
- периферичні тканини (шкіра та її придатки, підшкірна жирові клітковина);
- печінка (метаболізм оваріальних і надниркових стероїдних гормонів);
- система адипоцитокінів (ліпокалін, ретинол-зв'язуючий протеїн 4-го типу, адипонектин, резистин, лептин та ін.);
- система цитокінів (інсуліноподібний фактор росту 1, інтерлейкін 6, фактор некрозу пухлини та ін.).

Важливою складовою успішного менеджменту СПКЯ є встановлення фенотипічної форми захворювання (NIN, 2012):

- 1) повний/класичний фенотип – з оліго-/ановуляцією, гіперандрогенією, УЗД-ознаками полікістозної морфології яєчників (ПМЯ);
  - 2) неповний класичний фенотип – із гіперандрогенією, хронічною ановуляцією, без УЗД-ознак ПМЯ;
  - 3) овуляторна форма – із гіперандрогенією та УЗД-ознаками ПМЯ;
  - 4) нормоандрогенна форма – з оліго-/ановуляцією та УЗД-ознаками ПМЯ.
- Слід зауважити, що для класичних форм СПКЯ характерними є наявність гіперінсулінемії з ожирінням.

У ході діагностики дуже важливо виключити у жінки патологію щитоподібної залози (тиреотропний гормон), гіперпролактинемію (пролактин), некласичну вроджену гіперплазію кори надниркових залоз (17-гідроксипрогестерон), оскільки на фоні цих ендокринопатій може вторинно розвиватись СПКЯ. У пацієнтів з аменореєю і тяжкими клінічними проявами також рекомендується виключення гіпергонадотропного гіпогонадизму, синдрому Кушинга або андроген-продукуючих пухлин.

Останнім часом дедалі більшу увагу в контексті даної проблеми привертає до себе мелатонін та його здатність впливати на нормальне функціонування системи «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники». Це нейроендокринний гормон (секретується шишкоподібною залозою), який має важливе значення для репродуктивної функції, імунологічного статусу та антиоксидантних процесів в організмі. Мелатонін впливає на стероїдогенез, фолікулогенез і дозрівання ооцитів у яєчниках.

Доведено, що у жінок із СПКЯ можливе порушення секреції мелатоніну (Yu K. et al., 2019). Гени рецептора мелатоніну, що пов'язані з чутливістю до інсуліну, діабетом і метаболічним синдромом, ймовірно, можуть бути асоційовані із СПКЯ.

У патогенезі захворювання на сьогодні активно вивчається роль лептину й адипонектину. На думку вчених, співвідношення «лептин/адипонектин» – як один із можливих біомаркерів метаболічного синдрому та інсулінорезистентності – може бути незалежним предиктором розвитку СПКЯ (Gupta V. et al., 2017).

Лептин – головний посередник між особливостями харчової поведінки та репродуктивним здоров'ям жінки. Його високий рівень асоційований із маркерами інсулінорезистентності й високого тестостерону у жінок із СПКЯ. Натомість низький рівень сироваткового адипонектину корелює з інсулінорезистентністю й гіперандрогенією, незалежно від наявності у пацієнтів ожиріння. Тож цей показник може мати значення у жінок із нормальною/зниженою вагою із СПКЯ та «шкідливим» метаболічним профілем.

Наукові дослідження підтверджують інсулін-сенситилізуючі, антиатерогенні, протизапальні ефекти адипонектину. Такі висновки дали змогу розглядати його як нову терапевтичну опцію в лікуванні СПКЯ, діабету та метаболічного синдрому.

Професор Н.Ю. Педаченко представила результати власного дослідження (Педаченко (Вороненко) Н.Ю., 2013), у якому, як і в інших міжнародних аналізах, підтвердилось наступне: чим більша окружність талії ( $r = -0,390$ ,  $p = 0,025$ ) та індекс маси тіла (ІМТ) ( $r = -0,401$ ,  $p = 0,021$ ), тим нижчий рівень гормону адипонектину.

Дані ще одного важливого дослідження з використанням ROC-аналізу продемонстрували, що **порогове значення адипонектину 12 пг/мл і нижче суттєво підвищує ризик гіперплазії ендометрія** (AUC = 0,76;  $p = 0,003$ ) (Педаченко (Вороненко) Н.Ю., 2013). Зростання рівня інсуліну >26 мМО/мл також є предиктором розвитку гіперпластичних процесів ендометрія (AUC = 0,77;  $p = 0,004$ ).

У контексті розгляду віддалених онкоризиків СПКЯ доповідач наголосила, що важливо не пропустити у таких пацієнтів патологію молочної залози. Проведене дослідження яскраво репрезентувало наступні дані: **підвищення концентрації інсуліну >17,5 мМО/мл в 11 разів та зниження рівня адипонектину <14,6 пг/мл у 2 рази збільшують імовірність розвитку доброякісних захворювань молочної залози** (Татарчук Т.Ф., Педаченко (Вороненко) Н.Ю., 2013).

Біохімічні, молекулярні, генеалогічні сучасні дослідження дозволили визначити генетичну схильність до стимулюючої дії інсуліну в яєчниках, а також розглядати СПКЯ як полігенний мультифакторний стан (Williams R.M., Ong K.K., 2013). Тож зрозуміло, що, впливаючи на інсулінорезистентність вагітних жінок з обтяженим гінекологічним анамнезом із приводу СПКЯ, можна запобігти пов'язаним із цим порушенням у жінок та їхніх майбутніх дітей.

У патогенезі метаболічних змін особливе значення має інсулін (вітамін В<sub>8</sub>), зокрема його стереоізомери – міоїнозитол і D-хіро-інозитол. Доведено, що для відновлення овуляції у пацієток із СПКЯ оптимальне співвідношення міо-інозитулу й D-хіро-інозитулу має становити 40:1. Важливо зауважити, що використання лише D-хіро-інозитулу спричиняє втрату корисних ефектів на репродуктивну систему (Nordio et al., 2019).

Чому саме 40:1 із погляду фізіології? На фоні інсулінорезистентності, що зазвичай супроводжує СПКЯ, певні тканини в організмі стають нечутливими до інсуліну, і його кількість у клітинах значно зменшується. Як наслідок, зниження клітинного рівня інсулінозалежної епімерази призводить до зменшення перетворення міо-інозитулу на D-хіро-інозитол. Таким чином, у тканинах спостерігається надлишок міо-інозитулу й дефіцит D-хіро-інозитулу, а саме останній здатен підвищувати чутливість до інсуліну.

Проте цей патогенетичний механізм оминає інсулін-чутливу тканину яєчника, що є проявом так званого оваріального парадоксу. Яєчники, на відміну від печінки та м'язів, ніколи не набувають резистентності до інсуліну. Гіперпродукція останнього у пацієток із СПКЯ індукує в яєчниках посилену епімеризацію міо-інозитулу в D-хіро-інозитол, що означає підвищення рівня другого та дефіцит першого. Як наслідок, дефіцит міо-інозитулу знижує внутрішньоклітинну передачу сигналів фолікулостимулюючого гормону, що в подальшому призводить до порушення фолікулогенезу та зниження якості ооцитів.



Н.Ю. Педаченко



О.Б. Шушкевич

Дослідження з вивчення факторів ризику розвитку СПКЯ виявило, що серед 200 пацієток 52% мали проблеми з фертильністю, 40% відмічали зміни настрою, а 4% – аменорею та пігментацію (Sunny S.M. et al., 2019). Як бачимо, СПКЯ можуть супроводжувати велика кількість клінічних факторів, включаючи гірсутизм, порушення менструального циклу та обміну речовин, акне, підвищення ІМТ.

Описані у даній публікації фактори ризику розвитку СПКЯ можна розподілити таким чином:

- генетичні:
  - сімейний анамнез СПКЯ;
  - високий рівень андрогенів у матері (пренатальний вплив андрогенів, що погано контролюється при вродженій гіперплазії кори надниркових залоз у матері, андрогенсекретуючі пухлини, мала маса тіла при народженні/малий для гестаційного віку плід, передчасне адренархе);
- ендокринні: розвиток цукрового діабету 1-го типу до менархе, інсулінорезистентність, ожиріння;
- медикаментозно зумовлені: протиепілептичні препарати (наприклад, вальпроат).

Ретельний моніторинг і правильне ведення виявлених факторів не тільки затримують розвиток СПКЯ, а й допомагають досягти оптимальних ефектів лікування.

Як відомо, зміна способу життя, зокрема дієта й фізичні навантаження, покращує перебіг СПКЯ у репродуктивному, метаболічному й психологічному аспектах і рекомендовані у якості терапії першої лінії при будь-яких проявах захворювання у жінок із надмірною вагою (Blackshaw L.C.D., Chhour I., 2019). Варто пам'ятати, що ключову роль відіграють правильні рекомендації, поради лікаря стосовно зміни харчової поведінки, дотримання здорового способу життя загалом. Окрім того, у багатьох випадках такий підхід допомагає уникнути проблеми поліпрагмації.

Для виявлення прогнозу та ризику коморбідності при СПКЯ важливо враховувати вік пацієтки, етнічну приналежність, сімейний анамнез, статус куріння, ІМТ, окружність талії, ліпідний профіль, рівень артеріального тиску (АТ), глікемічний статус.

Упродовж різних періодів життя СПКЯ може характеризуватись такими проявами (Hardy T. et al., 2013):

- дитинство:
  - аномальний ріст плода;
  - передчасне адренархе;
  - ранне менархе;
- дорослий вік:
  - нерегулярний менструальний цикл;
  - гірсутизм;
  - акне;
- репродуктивний вік:
  - безпліддя;
  - невиношування вагітності;
  - вагітність з ускладненнями;
- постменопауза:
  - ожиріння;
  - інсулінорезистентність;
  - цукровий діабет 2-го типу;
  - дисліпідемія;
  - артеріальна гіпертензія.

Окрім того, жінки із СПКЯ мають вважатися пацієнтами групи високого акушерського ризику з розвитку прееклампсії, гестаційного діабету, передчасних пологів, макросомії плода, аспірації меконію і низьких балів за шкалою Апгар.

Міжнародне керівництво MONASH 2018 наголошує: якщо при скринінгу виявлені фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), включаючи ожиріння, тютюнопаління, дисліпідемію, гіпертонію, порушення толерантності до глюкози і відсутність фізичної активності, цих жінок із СПКЯ слід відносити до групи підвищеного кардіоваскулярного ризику. Тому, незалежно від віку, у жінок із надмірною вагою або ожирінням та СПКЯ слід визначити ліпідний профіль на тлі. Також усім жінкам потрібно щорічно або частіше вимірювати рівень АТ для стратифікації ризику ССЗ. Маркерами ССЗ при СПКЯ є: С-реактивний білок, гомоцистеїн, мікроРНК (↑miRNA-93 та miRNA-223; запропоновані нові маркери: miR-29a-5p і miR-320) (Dulca F. et al., 2021).

Окрім мітохондріальної дисфункції системне запалення, характерне для жінок із СПКЯ, також має важливе значення у виникненні ускладнень, пов'язаних із метаболічними порушеннями, а також у схильності до ССЗ.

Багато досліджень демонструють вплив оксидативного стресу та аутоімунітету на патогенез СПКЯ. Про це свідчать значне зниження рівня амінокислот у плазмі крові (метіоніну, цистину, ізолейцину, фенілаланіну, валіну, тирозину, проліну, гліцину, лізину й гістидину) і підвищений рівень С-реактивного білка. Ще одне дослідження виявило, що у жінок із СПКЯ, котрі отримували комбіновані оральні контрацептиви (КОК), спостерігався запальний стан (підвищені рівня міжклітинної молекули адгезії у плазмі крові І фактора некрозу пухлини α), незважаючи на зниження рівня андрогенів та нормалізацію менструального циклу. Тому вчені вже давно розглядають СПКЯ як можливий компонент аутоімунного походження.

Цікавими виявились результати дослідження, що підтвердили провідну роль вісцеральної жирової тканини у жінок з абдомінальним типом ожиріння (Педаченко Н.Ю., 2013). Збільшення концентрації естрадіолу (p=0,0033) в умовах гіперандрогенії було відмічено тільки у жінок із метаболічним синдромом.

Окрім того, аналіз морфофункціонального стану ендометрія у жінок із метаболічним синдромом виявив високу частоту простої та комплексної гіперплазії ендометрія.

Структуру гінекологічної патології у пацієнток із метаболічним синдромом можна представити наступним чином:

- СПКЯ (74,0%);
- гіперплазія ендометрія (90,0%);
- безпліддя (78,8%);
- доброякісні захворювання молочних залоз (92,0%).

Висока частота гіперпроліферативних процесів ендометрія була наслідком хронічної відносної гіперестрогенії на фоні ожиріння, ановуляції та полікістозу яєчників (47,2% при метаболічному синдромі порівняно з 15,3% у здорових жінок; p=0,0001). Отже, існує висока ймовірність прогресування гіперплазії ендометрія з клітинною атипією в онкопатологію.

Слід наголосити, що у жінок із нормальною масою тіла гормони жирової тканини (резистин і ліпокалін) нормалізують функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, зокрема пригнічують синтез оваріальних та наднирникових андрогенів. Натомість був виявлений взаємозв'язок, який підтвердив роль гіперлептинемії у пригніченні фолікулогенезу й розвитку гіперандрогенії.

Показовими виявились результати цього дослідження щодо прогнозування відносних ризиків гіперпластичних процесів ендометрія при СПКЯ із визначенням порогового рівня андрогенів: для тестостерону він становив  $\geq 6,6$  нг/мл (у 5,5 рази більший ризик, чутливість – 89,5%; специфічність – 78,6%; точність – 84,8%), для андростендіону –  $\geq 5,6$  нг/мл (у 8 разів більший ризик, чутливість – 85,7%; специфічність – 89,5%; точність – 87,9%), а для дигідротестостерону –  $>390$  пг/мл (у 3 рази більший ризик).

Особливу увагу професор Н.Ю. Педаченко акцентувала на вимірюванні у пацієнтів із СПКЯ інтраабдомінального жиру (ІАЖ) за допомогою ультразвукового дослідження, оскільки навіть такий простий у вимірюванні показник може насторожити лікаря стосовно ймовірних онкоризиків. Було виявлено, що ІАЖ  $>6$  см збільшує відносний ризик неоплазії молочної залози/ендометрія у 2,7 рази (Педаченко Н.Ю., 2013).

Прагматичний підхід у профілактиці гіперплазії та раку ендометрія може включати КОК або прогестинову терапію у пацієнток із циклами тривалістю  $>90$  днів.

Призначаючи КОК жінкам і підліткам із СПКЯ, слід обов'язково враховувати відносні й абсолютні протипоказання, побічні ефекти (WHO 2015) в індивідуальному порядку,

а також специфічні для таких хворих фактори, а саме високий ІМТ, гіперліпідемія, гіпертонія.

Безперервний режим КОК із дроспіреноном має певні переваги: він показав кращу ефективність у зменшенні клінічних ознак гірсутизму, акне та себореї на ділянках тіла, які жінки вважають важливими для соціальної взаємодії та самоощінок.

Препарат Відора та Відора мікро (компанія Alvogen, Італія) здатен забезпечити баланс гормонального профілю у жінок із СПКЯ. Завдяки його дії підвищується зв'язування статевих гормонів, внаслідок чого відбувається зниження рівня вільного тестостерону.

Інозитол (у будь-якій формі) на сьогодні розглядають у якості експериментальної терапії при СПКЯ, а нові дані щодо його ефективності вказують на необхідність подальшого вивчення. Важливо зазначити, що Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) включило інозитол до переліку загальноновизнаних безпечних сполук (GRAS). У 2018 році інозитол було включено до Міжнародного керівництва з оцінки та лікування СПКЯ.

Препарат Інофолік софтгель (компанія Alvogen) завдяки своїй унікальній формулі не впливає на всмоктування інозитолу, запобігає синдрому мальабсорбції й може використовуватись для профілактики дефектів нервової трубки (ДНТ) навіть у жінок із фолатрезистентністю. Крім того, у пацієнток із патологією шлунково-кишкового тракту можлива заміна метформіну інозитолом. Тривале використання метформіну може призвести до дефіциту вітаміну  $B_{12}$  і виникнення анемії. Також він є менш ефективним порівняно з міо-інозитолом щодо контролю рівня глікемії, тригліцеридів та ліпопротеїнів низької щільності (Facchinetti F. et al., 2020).

Інофолік софтгель може бути оптимальним вибором у пацієнток із СПКЯ, які планують зачаття. Забезпечуючи передачу сигналу від інсулінових рецепторів всередину клітини, він нормалізує метаболічні процеси, а також виступає природним синергістом фолатів.

Низка досліджень демонструє, що найефективніше лікування СПКЯ включає міо-інозитол і D-хіро-інозитол у співвідношенні 40:1, подібно до їх концентрації у плазмі крові. Використання високих доз D-хіро-інозитолу або зміщення пропорції у бік D-хіро-інозитолу може бути шкідливою для фізіології яєчників. Тож Інофолік комбі є раціональним вибором у жінок із ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> для нормалізації проявів інсулінорезистентності (зменшення на 27% через 6 міс від початку лікування) й покращення метаболічних показників загалом (індекс НОМА, інсулін натше, ІМТ, АТ, ліпопротеїни високої і низької щільності).

Таким чином, Інофолік софтгель та Інофолік комбі є ефективними препаратами у терапії СПКЯ, що сприяють відновленню овуляції, у комплексній терапії безпліддя, для лікування симптомів гіперандрогенізації (акне, гірсутизм), а також із метою профілактики фолатрезистентних ДНТ та гестаційного діабету.

Тему ризик-менеджменту СПКЯ з точки зору лікаря-онкогінеколога продовжив у своїй доповіді науковий співробітник відділу ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», кандидат медичних наук Олександр Броніславович Шухевич. Він визначив тригерні фактори розвитку раку молочної залози (РМЗ), а саме:

- ранній початок менструації (до 12 років);
- пізня менопауза (після 55 років);
- відсутність вагітностей;
- ожиріння;
- нічний режим роботи;
- стероїдні гормони, тривалий прийом гормональних контрацептивів.

Серед симптомів СПКЯ, що також підвищують ризик розвитку РМЗ, доповідач виділив надмірну масу тіла/ожиріння та безпліддя (Kim J., Mersereau J.E. et al., 2016; Cooney L.G., Dokras A., 2018).

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

У популяційному дослідженні Р.А. Marchbanks (2002) «випадок – контроль» оцінювали клінічні дані жінок віком 35–64 років (n=4574 із РМЗ та 4682 – із групи контролю). Відносний ризик розвитку РМЗ при застосуванні КОК у теперішньому або минулому часі становив 1,0 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,8–1,2) і 0,9 (95% ДІ 0,8–1,0) відповідно. За результатами випробування, РМЗ не був пов'язаний із дозою естрогенів, тривалістю прийому та початком використання КОК у молодому віці.

Аналіз 45 епідеміологічних досліджень, які включали понад 23 тис. випадків раку яєчників і понад 87 тис. випадків контролю, продемонстрував, що використання КОК знижує ризик розвитку раку яєчників на 27% (The Lancet, 2008). Ще одне авторитетне дослідження (The Lancet Oncology, 2007) показало, що прийом КОК значно знижує цей ризик у носіїв мутації BRCA1 (відношення шансів [ВШ] 0,56; 95% ДІ 0,45–0,71) та BRCA2 (ВШ 0,39; 95% ДІ 0,23–0,66).

Загальновідомо, що канцерогенез гіперплазії ендометрія зумовлений незбалансованою естрогенною стимуляцією в умовах недостатності прогестеронового впливу. У лікуванні атипичної гіперплазії ендометрія добре зарекомендувала себе внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС). При її використанні регресія захворювання відмічалась у 90% випадків, а при застосуванні оральних прогестинів – у 69% (Gallos I.D. et al., 2010). У складних клінічних випадках ЛНГ-ВМС застосовували у комбінації з гозереліном.

Сьогодні на фармацевтичному ринку таким препаратом є Гозерелін Алвоген. Оскільки кожен клінічний випадок потребує персоналізованого підходу, при деяких варіантах гормонозалежної патології репродуктивної системи цей препарат є патогенетично обґрунтованою лікувальною опцією.

Дані дослідження свідчать, що СПКЯ не тільки підвищує ризик розвитку раку ендометрія (захворюваність у групі СПКЯ становила 49,2 на 100 тис. людино-років у період від 5 до 10 років спостережень), а й статистично значущо погіршує прогноз (Ding D.-Ch., Chen W., 2018).

Метааналіз 26 досліджень у США показав, що підвищення ІМТ на кожні 5 одиниць збільшують ризик раку ендометрія на 50% (BP 1,50; 95% ДІ 1,42–1,59) (Roncancio A.M., Shah N.R. et al., 2014).

Таким чином, ожиріння й інсулінорезистентність у пацієнток із СПКЯ можуть бути модифікуючими факторами розвитку новоутворень репродуктивної системи. Розуміння механізмів, що лежать в основі цього явища, дозволяє призначити патогенетичну терапію, спрямовану на запобігання вищеписаним ризикам.

Підготувала **Наталія Довбенко**

**ІНОФОЛІК СОФТГЕЛЬ**  
**ІНОФОЛІК КОМБІ • АНДРОЗИТОЛ**  
Мікронутрієнти для підтримки репродуктивного здоров'я у жінок та чоловіків

Шлях до здійснення мрії!

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень переконливо доводять, що у жінок, які приймали КОК, упродовж 10 років після їх відміни спостерігалось незначне зростання відносного ризику раку молочної залози (РМЗ) (p=0,0001) і був відсутній достовірно підвищений ризик РМЗ через  $\geq 10$  років після відміни препарату.

Результати досліджень перек