

Діагностика та лікування ановуляторного безпліддя

І.З. Гладчук¹, Н.М. Рожковська¹, О.М. Семенюта², І.О. Семенюта¹

¹Одеський національний медичний університет

²Медичний центр «Авіценна», м. Мелітополь

Огляд літератури присвячений сучасному стану проблеми діагностики та лікування ановуляторного безпліддя. Аналізується з позиції доказової медицини досвід ведення хворих з комбінованими формами безпліддя. Розглядаються перспективні схеми діагностики та лікування пацієнток з різними формами ановуляторного безпліддя.

Ключові слова: безпліддя, ановуляція, діагностика, лікування.

Ановуляція – є найбільш поширеною причиною жіночого безпліддя. Серед причин безпліддя у шлюбні на його частку припадає 15–30% від загальної кількості зареєстрованих випадків [2, 13]. Овуляторна дисфункція очевидна у пацієнток з оліго- та аменореєю, але навіть у жінок з нормальним, на перший погляд, менструальним циклом іноді можуть розвиватися тонкі розлади фолікулогенезу, овуляції та лютеїнової фази [12, 13]. У таких випадках про ановуляторний характер менструації можна судити за відсутністю проявів менструальної хвилі. Дані анамнезу про різку втрату чи збільшення маси тіла, надмірні фізичні навантаження, порушення харчування, припливи жару, наявність галактореї чи проявів гіпотирозидизму можуть свідчити про причину овуляторної дисфункції [2, 10, 12]. Пацієнтку обстежують на предмет гірсутизму, оцінюють стан щитоподібної залози. Обстеження грудних залоз передбачає оцінювання розвитку залози, сосців та пігментації ареоли, виявлення можливої галактореї [10, 19]. Оцінювання гінекологічного статусу дозволяє відкинути можливі анатомічні дефекти (відсутність яєчників, матки, пухлина яєчників тощо). Нарешті, обстеження повинно бути спрямоване на оцінювання естрогенної продукції й андрогенних проявів [2, 10, 19, 22].

Розвинуті грудні залози підтверджують попередню естрогенну стимуляцію, тоді як рожева складчаста слизова оболонка піхви і прозорий цервікальний слиз свідчать про поточну продукцію естрогенів [22]. Позитивний результат прогестеронової проби свідчить про достатню естрогенну насиченість організму і відкриті шляхи для відтікання крові. У хворих з негативною прогестероновою пробою та проявами гіпоестрогенії слід дослідити рівень тиреоїдного гормону (ТТГ), пролактину, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та естрадіолу (Е2). Якщо за результатами гормональних аналізів гіпотирозидизм та гіперпролактинемія будуть виключені, зусилля слід спрямувати на виявлення можливого гіпогонадотропного гіпогонадизму чи яєчничкової недостатності [22, 25].

Пацієнтки з гіпогонадотропним гіпогонадизмом характеризуються низьким рівнем ФСГ і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та симптомами естрогенної недостатності. Результати прогестеронової проби у них негативні [22].

Хворі із вмістом ФСГ понад 50 мМО/мл мають яєчничкову недостатність (гіпергонадотропний гіпогонадизм). Вони звичайно не реагують на жодну форму індукції овуляції [15, 27]. Виняток складають хворі з так званим синдромом рефрактерних (або резистентних) яєчників [17, 20, 27].

У них можна сподіватися на мізерні шанси відновлення фолікулогенезу після терапії кон'югованими естрогенами, які, як вважають [17], здатні сенсифікувати рецеп-

тори фолікула до дії гонадотропінів. Деякі автори відзначають [21, 27], що синдром передчасного виснаження функції яєчників на ранніх стадіях захворювання іноді можна призупинити застосовуючи стероїдну супресію з наступною терапією високими дозами гонадотропних препаратів [2, 21].

Типовими проявами гіперандрогенії є гірсутизм, кліторомегалія, облісіння. У хворих з такими симптомами слід оцінити гормональну функцію надниркових залоз та яєчників [2, 16, 18, 22]. Маркером гіперандрогенії яєчничкового походження вважається тестостерон. Його помірне або, рідко, більш виражене підвищення (але таке, що не перевищує 1,5 нг/мл) характерне для хворих з полікістозом яєчників (ПКЯ) [5, 14, 22]. Рівень дегідроепіандростендіолу сульфату (ДГЕА-С) може бути нормальним чи підвищеним залежно від присутності наднирковозалозного компонента захворювання [18, 22]. Рівень ЛГ у сироватці крові й співвідношення ЛГ/ФСГ звичайно підвищені, але не завжди. На гірсутизм страждають приблизно 70% хворих з ПКЯ. Вірилізації при ПКЯ звичайно не спостерігається, оскільки для її виникнення потрібні високі рівні тестостерону. Наявність вірилізації свідчить про більш серйозні захворювання, ніж ПКЯ [5, 14, 16, 18, 22].

Рідкісною формою яєчничкової гіперандрогенії є стромальний гіпертекоз (СГТ). Він характеризується повільною прогресуючою вірилізацією, яка проявляється облісінням, зменшенням розмірів грудних залоз, збільшенням клітора, збільшенням маси тіла і м'язової сили. В основі вірильних змін лежить гіперпродукція тестостерону в яєчниках. Рівень ДГЕА-С у хворих із СГТ завжди нормальний [22, 30].

Серед андрогенпродукувальних пухлин яєчників найчастіше зустрічаються аренобластома та хілюсноклітинна пухлина. Перша найчастіше виникає у віці 20–40 років, друга – в основному в період менопаузи [9, 22]. Крім того, аренобластоми в 85% випадків мають великі розміри, що дозволяє виявляти їх бімануально чи за допомогою УЗД, тоді як хілюсноклітинні пухлини невеликі. Швидкі темпи прогресування симптомів гіперандрогенії характерні як для яєчничкових, так і для наднирковозалозних андрогенпродукувальних пухлин [9, 22]. Прогресування йде від симптомів дефемінізації (втрата обрисів жіночого тіла, зменшення розмірів грудних залоз) до андрогенних проявів, а з ростом пухлин і збільшенням продукції андрогенів прогресують гірсутизм та вірилізація. Якщо рівень загального тестостерону в сироватці крові більший ніж 2,0 нг/мл, це може свідчити про андрогенпродукувальну пухлину яєчника [9, 22]. Відсутність значного підвищення рівня ДГЕА-С відрізняє яєчничкові андрогенпродукувальні пухлини від наднирковозалозних. Ведення хворих з будь-якими гормонпродукувальними пухлинами яєчника передбачає хірургічне видалення пухлини чи ураженого яєчника [9].

Наднирковозалозні андрогенпродукувальні пухлини можна розділити на аденоми і карциноми [6, 29]. Вони надзвичайно рідко продукують тестостерон. Про наявність цих пухлин свідчать високі рівні ДГЕА-С, ДГЕА та андростендіолу [22, 29]. Якщо рівень ДГЕА-С у сироватці крові

перевищує 8 мг/мл, то це свідчить про наявність андроген-продукувальної пухлини надниркових залоз. У таких випадках з метою топічної діагностики слід застосовувати комп'ютерну томографію (КТ) чи ядерно-магнітний резонанс (ЯМР) [6, 22, 23]. При малих розмірах пухлини КТ проводять на фоні селективної венозної катетеризації чи звертаються до сканування після призначення міченого йодметилнорхолестеролу, який «висвічує» активні стероїдпродукувальні пухлини [23]. Оптимальним вважається хірургічне втручання [2, 6, 9].

Нормальний базальний рівень 17-гідроксипрогестерону (17-ГОП) у хворих з гірсутизмом дозволяє відкинути можливість запізнілого початку вродженої гіперплазії надниркових залоз [6]. При пограничному рівні 17-ГОП (>2 нг/мл) для підтвердження діагнозу потрібно провести тест з адренокортикотропним гормоном. Хворі з адреногенітальним синдромом підлягають спеціальному лікуванню [16, 22].

Лікування гіперпролактинемії звичайно дає добрі результати, причому навіть у випадках її пухлинного походження [1, 8, 24].

Перед початком лікування потрібно відкинути так звані транзиторні гіперпролактинемії, провівши додаткове дослідження рівня пролактину [30]. Також слід визначити рівень ТТГ для виявлення гіпотирозидизму як однієї з можливих причин гіперпролактинемії [17]. Пацієнтки зі стабільно високою гіперпролактинемією підлягають обстеженню на предмет аденоми гіпофізу. Для цього застосовують КТ чи ЯМР [23]. Останній є більш прийнятним, оскільки дає кращу візуалізацію і не пов'язаний з радіаційним опроміненням. При інтраселярній пролактинемії як первинне лікування застосовують агоністи D2-рецепторів [1, 8]. Пацієнтки з пролактинемою з проявами супраселярної експансії потребують терапії парлоделом (або достинексом) ще навіть до спроби запліднення, щоб уникнути можливих ускладнень під час вагітності. Деякі автори у таких випадках рекомендують застосовувати також хірургічне та прореневе лікування [1, 8].

Хворим з нормальним вмістом пролактину, нормальним чи незначно зниженим рівнем ФСГ і гіпоестрогенією слід провести КТ чи ЯМР для виключення супраселярних пухлин, зокрема краніофарингіоми. У разі останньої спостерігається зниження рівня гормону росту і гонадотропних гормонів у поєднанні з нормальним чи незначно підвищеним рівнем пролактину залежно від ступеня ураження гіпоталамуса чи ніжки гіпофіза [17, 20, 24].

Такі системні захворювання, як гіпотирозидизм, синдром Кушінга, цукровий діабет, системний червоний вовчак, також можуть призводити до овуляторної дисфункції. Хворі з такою патологією краще реагують на відповідне спеціальне лікування [2, 10, 25, 26].

Після того як вибраний оптимальний метод індукції овуляції, лікар інформує пацієнтку про заходи, що застосовуватимуться для документації овуляції. Також даються рекомендації щодо вибору оптимального часу для статевого життя [2, 3, 4, 7]. У парах, де ановуляція є єдиною причиною безпліддя, 75% жінок можуть очікувати зачаття протягом 3–6 міс лікування. Якщо після 3–6 овуляторних циклів пацієнтка не завагітніла, то вдаються до додаткових діагностичних процедур – посткоїтального тесту, гістеросальпінгографії, біопсії ендометрія, гістероскопії чи лапароскопії [2, 3, 7].

Після відкриття в 1967 році кломіфену цитрату (КЦ) він став базовим засобом для первинного лікування безплідних жінок з ановуляторним безпліддям [6, 23]. КЦ застосовують у безплідних жінок з аменореєю та олігоменореєю, які мають достатній рівень естрогенної насиченості організму. Це в основному хворі на ПКЯ, в тому числі з синдромом Штей-

на–Левенталю, гіпоталамо-гіпофізарну дисфункцію [5]. Лікування розпочинають з 3–5-го дня від початку спонтанної чи індукованої гестагенами кровотечі.

Стандартна початкова доза складає 50 мг на добу протягом 5 днів. Більшість пацієнток реагує на цю дозу препарату позитивно. Збільшення дози КЦ підвищує частоту відновлення овуляції, проте пов'язане з більшим ризиком розвитку побічних ефектів [6]. Застосування та ефект (відновлення овуляції) КЦ контролюється ультрасонографічно – вагінальним УЗД. Максимальна місячна доза КЦ не повинна перевищувати 1000 мг. Якщо при застосуванні препарату в добовій дозі 100 мг протягом 5 днів пацієнтка не реагує овуляцією, слід дослідити рівень ДГЕА-С [14]. При підвищеному рівні ДГЕА-С (понад 2,8 мг/мл) для покращання кінцевих результатів лікування перед застосуванням КЦ протягом 10–14 днів призначають дексаметазон по 0,25–0,5 мг. Хоча відновлення овуляції настає в 80–90% випадків, частота запліднення при застосуванні КЦ не перевищує 40% [2, 6, 10, 12–14]. Однією з причин низької частоти запліднення є антиестрогенний ефект КЦ, який проявляється зменшенням кількості шийкового слизу, дефектом лютеїнової фази [18]. Якщо після трьох овуляторних циклів у пацієнтки, яка застосовувала КЦ, не настала вагітність, то слід оцінити фолікулогенез, функцію жовтого тіла, шийковий та ендометріальний фактори за допомогою ендовагінальної ультрасонографії, дослідження рівня прогестерону в II фазі циклу, посткоїтального тесту, біопсії ендометрія наприкінці лютеїнової фази [2, 6, 10, 12–14]. У пацієнток, які мають мізерний слиз, на фоні лікування КЦ можна застосовувати препарати ФСГ чи обмежитись призначенням естрогенів (естрадіол по 1–2 мг/добу протягом 5–7 днів чи вагінальний естрогенний крем), які здатні покращити якість слизу та нормалізувати товщину ендометрія [11]. Дефект лютеїнової фази, підтверджений біопсією ендометрія і дослідженням рівня прогестерону, у кломіфен-стимульованих пацієнток можна відкоригувати за допомогою ЛГ чи прогестеронових свічок [11, 26].

Після 3–6 міс лікування у пацієнток, які проявляють резистентність до КЦ, план подальшого ведення переглядають у бік хірургічного лікування, спрямованого на часткову деструкцію тканини яєчників лапароскопічним шляхом, чи застосування гонадотропних препаратів [2, 3, 11].

Гонадотропіни (ГТ) є ефективними у пацієнток з гіпоталамічною аменореєю [3]. Вони також можуть бути застосовані у кломіфен-резистентних пацієнток з ПКЯ, у безплідних сім'ях з ендометріозом, чоловічим фактором (олігоспермія) та в разі нез'ясованої причини безпліддя, коли терапія ГТ поєднується з внутрішньоматковою інсеминацією [17, 20, 21]. У пацієнток, які підлягають програмі запліднення в пробірці та перенесенню ембріона, також застосовують ГТ [3].

В останні роки ГТ призначають у поєднанні з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГтРГ), щоб запобігти передчасному підвищенню рівня ЛГ [3]. Існує багато правил застосування ГТ. Для пацієнток з ановуляторним безпліддям, які проявляють стійкість до індукції овуляції КЦ, головним завданням терапії є овуляція від 1 до 3 фолікулів при нормальних I та II фазах циклу. При трубному безплідді чи ендометріозі в рамках запліднення *in vitro* намагаються стимулювати так звану суперовуляцію, коли одночасно дозрівають більше 5–10 фолікулів. У будь-якому випадку індукція овуляції ГТ вимагає моніторингу, який, крім іншого, повинен включати естрогенний та ультрасонографічний контроль [3, 10, 22]. Це сприяє покращанню результатів і зменшенню ризику ускладнень. Лікування розпочинають з призначення 1–2 ампул менопаузального ГТ (150 ОД ФСГ і 150 ОД ЛГ) або чистого ФСГ (150 ОД)

щоденно. Після 3–4 днів лікування за даними естрогенного та ультразвукового моніторингу оцінюють реакцію на початкові дози препарату. Якщо спостерігається зростання рівня естрогенів, то контроль їхнього рівня та УЗД проводять кожні 1–2 дні. Досягнення фолікулом діаметра 16–18 мм та рівня естрадіолу 250–300 пг/мл свідчать про зрілість фолікула. При таких параметрах приблизно через 24 год після останньої ін'єкції ГТ призначають овуляторну дозу препарату ЛГ (5000–10 000 ОД). При природному зачатті статеве життя рекомендується активізувати в день призначення препарату ЛГ та наступного дня [3, 12]. Внутрішньоматкову інсемінацію звичайно проводять через 36 год після призначення овуляторної дози ЛГ. Оскільки повторні спроби інсемінації не покращують результатів, то слід орієнтуватися на одноразове проведення процедури [26]. При програмі запліднення в пробірці забір ооцитів здійснюють через 24–36 год. Серед можливих ускладнень терапії ГТ найбільш серйозним є синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) [28]. Найчастіше має місце слабвиражений СГСЯ, який іноді спостерігається і при застосуванні КЦ. Частота цього ускладнення не перевищує одного відсотку.

Тяжкий СГСЯ звичайно розвивається у тих пацієнок, котрі після призначення ГТ завагітніли на фоні високого рівня естрадіолу. Запорукою запобігання цьому ускладненню є правильне проведення терапії з обов'язковим естрогенним та ультразвуковим моніторингом. Інше можливе ускладнення – це багатоплідна вагітність, частота якої складає 5–20% [4]. Більшість таких вагітностей – двійнята, але зустрічаються трійнята і більше, що призводить до зростання ризику ускладнень як з боку матері, так і плода. Відновлення овуляції при застосуванні ГТ можна досягти в 99% випадків. Частота настання вагітності при природному зачатті досягає 70% [14, 22].

Парлодел (bromocriptine) продовжує залишатися базовим препаратом для індукції овуляції у хворих з гіперпролактинемією [1, 8].

Лікування розпочинають з мінімальної дози препарату (2,5 мг/добу). Здійснюють моніторинг за овуляцією, функцією жовтого тіла та рівнем пролактину. За відсутності ефекту дозу парлоделу збільшують на 2,5 мг кожні два тижні. Максимальна доза препарату іноді може досягати 20–30 мг/добу, що, як правило, відзначається лише при пролактиномах. В останні роки для зменшення побічних ефектів, які спостерігаються при застосуванні парлоделу

всередину, застосовують його піхове введення [8]. В останні роки на ринку з'явився новий інгібітор пролактину – достинекс (cabergoline), який інгібує секрецію пролактину шляхом прямої стимуляції D2-допамінових рецепторів лактоτροφних клітин гіпофіза. Достинекс призначають для лікування гіперпролактинемії, включаючи такі види дисфункції, як аменорея, олігоменорея, ановуляція та галакторея. Початкова доза достинексу становить 0,5 мг 1 або 2 (1/2 таблетки 0,5 мг) рази на тиждень (наприклад, понеділок та четвер). Підвищення тижневої дози слід проводити поступово – на 0,5 мг з місячним інтервалом до досягнення оптимальної терапевтичної відповіді. Як правило, терапевтична доза становить 1 мг на тиждень і може коливатися від 0,25 мг до 2 мг на тиждень. Для лікування хворих на гіперпролактинемію застосовували дози до 4,5 мг на тиждень. Тривалість лікування парлоделом (достинексом), як і у випадку застосування КЦ, звичайно обмежується трьома овуляторними циклами, після чого за відсутності ефекту планування хворої змінюють у бік дообстеження чи додаткового введення ГТ. Результати відновлення овуляції при застосуванні парлоделу перевищують 90%. Вагітність у середньому настає у половини цих жінок. За відсутності інших факторів безпліддя настання вагітності можна очікувати у 80% хворих [1, 2, 8].

Агоністи ГтРГ застосовують у комбінації з ГТ або перед призначенням ГтРГ [3, 7]. Агоністи ГтРГ знижують рівень ендogenous ЛГ та рівні андрогенів, запобігаючи передчасній лютеїнізації фолікула, і роблять можливою овуляцію у пацієнок, які не реагують на ізолюване застосування кломіфену чи гонадотропних гормонів [7, 11].

Пульсову терапію ГтРГ з допомогою цикломату застосовують у пацієнок з гіпогонадотропним гіпогонадізмом та у пацієнок з ПКЯ, резистентних до ГТ. Цей вид терапії зменшує ризик багатопліддя та СГСЯ, оскільки дозволяє більш ефективно регулювати рівень ФСГ в рамках фізіологічного. Крім того, немає необхідності в естрогенному та ультразвуковому моніторингу. Натомість, існує потреба стежити за голкою. Іноді з'являються інші технічні проблеми, пов'язані з дією цикломату [3, 22].

Отже, існує багато можливостей для ефективного лікування пацієнок з ановуляторним безпліддям. Для досягнення добрих результатів потрібна ретельна верифікація причини ановуляції, вибір оптимального способу індукції овуляції та ефективного моніторингу. Це є запорукою успіху і зменшення матеріальних витрат пацієнтів.

Диагностика и лечение ановуляторного бесплодия

И.З. Гладчук, Н.М. Рожковская, О.М. Семенюта, И.О. Семенюта

Обзор литературы посвящен современному состоянию проблемы диагностики и лечения ановуляторного бесплодия. Анализируется с позиций доказательной медицины опыт ведения больных с комбинированными формами бесплодия. Рассматриваются перспективные схемы диагностики и лечения пациенток с различными формами ановуляторного бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, ановуляция, диагностика, лечение.

Diagnosis and treatment of anovulatory infertility

I.Z. Gladchuk, N.M. Rozhkovskaya, O.M. Semenuta, I.O. Semenuta

Review of the literature devoted to the current problems of diagnosis and treatment of anovulatory infertility. The experience in patients with combined forms of infertility was analysed from the standpoint of evidence-based medicine. There were considered promising schemes of diagnosis and treatment of patients with various forms of anovulatory infertility.

Key words: infertility, anovulation, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах

Гладчук Игорь Зиновьевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65089, г. Одесса, пер. Валиховский, 2

Рожковская Наталья Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65089, г. Одесса, пер. Валиховский, 2

Семенюта Александр Николаевич – Медицинский центр «Авиценна», 72318, Запорожская область, г. Мелитополь, ул. Брив-ла-Гайард, 12/1; тел.: (061) 925-13-80

Семенюта Илья Александрович – Одесский национальный медицинский университет, 65089, г. Одесса, пер. Валиховский, 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гиперпролактинемия в практике гинеколога: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Григорян О.Р., Ларина А.А., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А. // Проблемы репродукции. – 2013. – № 4. – С. 14–20.
2. Дубоссарская З.М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты) / З.М. Дубоссарская. – Днепрпетровск: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
3. Зеленина Н.В. Дифференцированное медикаментозное лечение бесплодия при синдроме поликистозных яичников / Зеленина Н.В., Молчанов О.Л., Бескровный С.В. // Вестник Российской военной-медицинской академии. – 2012. – № 4. – С. 111–115.
4. Калугина Л.В. Опыт лечения СПКЯ / Л.В. Калугина, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 74–78.
5. Кирмасасова А.В. Клинико-лабораторные фенотипы у пациенток молодого возраста с синдромом поликистозных яичников / А.В. Кирмасасова, Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 2. – С. 52–55.
6. Редкие заболевания в гинекологии: андроген-продуцирующие опухоли яичников / Короткова С.А., Богданова Е.А., Казначеева Т.В. [и др.] // Медицинский вестник МВД, 2012. – № 2 (57). – С. 38–42.
7. Современные методы лечения бесплодия при СПКЯ / Можейко Л.Ф., Лобачевская О.С., Романчук Ж.В. [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 1 (23). – С. 104–106.
8. Трушкевич А.А. Клинические аспекты современного алгоритма обследования женщин с гиперпролактинемическими состояниями / А.А. Трушкевич // Репродуктивное здоровье женщины: Всеукраинский научно-практический журнал. – 2008. – № 4. – С. 191–192.
9. Androgen-producing steroid cell ovarian tumor in a young woman and subsequent spontaneous pregnancy / Sielert L, Liu C, Nagarathinam R, Craig LB. // J Assist Reprod Genet. – 2013. – Vol. 30 (9). – P. 1157–1160.
10. Assessment of anovulation in eumenorrhic women: comparison of ovulation detection algorithms. / Lynch KE, Mumford SL, Schliep KC, [et al.] // Fertil Steril. – 2014. – Vol. 102 (2). – P. 511–518.
11. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane reviews. / Farquhar C, Rishworth JR, Brown J [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Vol. 12. – CD010537
12. Balen A.H. Infertility in Practice (Reproductive Medicine and Assisted Reproductive Techniques Series) / A.H. Balen P., CRC Press. – 516 p.
13. Biennial Review of Infertility / Douglas T. Carrell (Editor), Peter N. Schlegel (Editor), Catherine Racowsky (Editor), Luca Gianaroli (Editor) Vol. 4 NY Springer; 2015. – 510 p.
14. Ecklund LC. Endocrine and reproductive effects of polycystic ovarian syndrome / Ecklund LC, Usadi RS. // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2015. – Vol. 42 (1). – P. 55–65.
15. Hayes F. Hypogonadotropic Hypogonadism (Hh) and Gonadotropin Therapy. / Hayes F., Dwyer A., Pitteloud N. / In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G [et al.]. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com
16. Hohl A. Hirsutism: diagnosis and treatment. / Hohl A, Ronsoni MF, Oliveira Md. // Arq Bras Endocrinol Metabol. – 2014. – Vol. 58 (2). – P. 97–107.
17. Homburg R. Ovulation Induction and Controlled Ovarian Stimulation: A Practical Guide / R. Homburg N.Y. Springer, 2014 2nd ed. – 268 p.
18. Influence of adrenal hyperandrogenism on the clinical and metabolic phenotype of women with polycystic ovary syndrome. / Alpañés M, Luque-Ramírez M, Martínez-García MB [et al.] // Fertil Steril. – 2015. – Vol. 103 (3). – P. 795–801.
19. Is hyperandrogenemia protective for fibrocystic breast disease in PCOS? / Ozkaya E., Cakir E., Cinar M. [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2012. – Vol. 28 (6). – P. 468–471.
20. Is There a Relationship between Ovarian Epithelial Dysplasia and Infertility? / Chene G, Penault-Llorca F, Tardieu A [et al.] // Obstet Gynecol Int. – 2012. – Vol. 2012. – P. 429085.
21. Kovanci E Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment. / Kovanci E, Schutt AK. // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2015. – Vol. 42 (1). – P. 153–161.
22. Lindsay TJ. Evaluation and treatment of infertility. / Lindsay TJ, Vitrikas KR. // Am Fam Physician. – 2015. – Vol. 91 (5). – P. 308–314.
23. Prince J.L. Medical Imaging Signals and Systems / J.L. Prince, J. Links L., Prentice Hall – 2014 – 544 p.
24. Prolactin and aggression in women with fertility problems. / Barry JA, Moran E, Parekh HS [et al.] // J Obstet Gynaecol. – 2014. – Vol. 34 (7). – P. 605–610.
25. Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship? / Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. // Iran J Reprod Med. – 2014 – Vol. 12 (7). – P. 481–486.
26. Subfertility treatment in women with systemic lupus erythematosus / Ragab A, Barakat R, Ragheb M [et al.] // J Obstet Gynaecol. – 2012 – Vol. 32 (6). – P. 569–571.
27. Targeted Disruption of ALK Reveals a Potential Role in Hypogonadotropic Hypogonadism. / Witek B, El Wakil A, Nord C [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (5). – e0123542
28. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. / Corbett S, Shmorgun D, Claman P [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2014 – Vol. 36 (11). – P. 1024–1036.
29. Total testosterone levels are often more than three times elevated in patients with androgen-secreting tumours / Glintborg D, Altinok ML, Petersen KR, Ravn P. // BMJ Case Rep. – 2015. – P. 2015.
30. Two patients with marginal symptoms showing hyperthecosis at the edge of malignancy: Presentation of two cases / Beksac S, Selçuk I, Boyraz G [et al.] // J Turk Ger Gynecol Assoc. – 2013 – Vol. 14 (3). – P. 182–185.

Статья поступила в редакцию 13.05.2015