
Обзор литературы

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Лялина Е.А.*¹, кандидат медицинских наук,
Баранов Ш.Б.², кандидат медицинских наук,
Керимкулова Н.В.¹, кандидат медицинских наук

¹ Кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии педиатрического факультета ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава», 153012, г. Иваново, Ф. Энгельса, 8

² Кафедра акушерства и гинекологии ФДППО ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»

РЕЗЮМЕ Приводятся современные данные о причинах женского бесплодия, его формах и видах, рассмотрены основные заболевания, приводящие к бесплодию, и способы их лечения. Описан стандартизированный алгоритм диагностики, позволяющий в течение нескольких месяцев установить причину нарушения репродуктивной функции и в оптимальные сроки с учетом особенностей патологии провести терапевтические мероприятия.

Ключевые слова: бесплодие, причины, диагностика, лечение, экстракорпоральное оплодотворение.

* Ответственный за переписку (*corresponding author*): тел.: 8-910-983-85-93

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет бесплодие как неспособность зачать на протяжении более 12 месяцев при наличии половых сношений и отсутствии контрацепции. Это определение удобно для практических целей и выбора тактики ведения. Частота случаев бесплодия составляет 10–15%. В отдельных регионах России этот показатель приближается к 20% – уровню, определяемому как критический и отрицательно влияющий на демографические показатели. В связи с этим проблема своевременной диагностики и лечения бесплодия приобрела в России большую социально-демографическую значимость [3, 5, 6].

Принято считать, что без применения контрацептивов при ведении регулярной (два-три раза в неделю) половой жизни беременность наступает в течение 1 года у 75% супружеских пар.

Прежде чем говорить о бесплодии, необходимо напомнить о фертильности. Фертильность – одна из главных составляющих репродуктивной системы женщины, определяющая возможность зачатия ребенка и свидетельствующая о сохранности овуляторной функции женщины. Принято рассчитывать фертильную фазу в 6–8 дней с 10 дня при 28-дневном менструальном цикле. Абсолютная стерильность начинается через 48 часов после овуляции и продолжается до конца менструации.

В 34,2–38,7% случаев бесплодие связано с нарушением репродуктивной функции обоих супругов, в 44,4–52,7% – только женщин и в 6,4–19,3% – только мужчин [3, 5].

ВОЗ выделяет 22 причины женского бесплодия. Среди них преобладают следующие: эндокринные расстройства (30%), трубно-перитонеальный фактор (36–45%), эндометриоз (3,5–14%), им-

Lyalina E.A., Baranov Sh.B., Kerimkulova N.V.

CURRENT POSSIBILITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT FOR FEMALE INFERTILITY

ABSTRACT Current data are adduced concerning the causes of female infertility, its forms and kinds. Basic diseases resulting in sterility and their treatment methods are introduced. Standardized algorithm of diagnosis is described which allows to find out the cause of reproductive function disorder within several months and to carry out therapeutic measures with regard to pathology peculiarities in optimal period of time.

Key words: infertility, causes, diagnosis, treatment, extracorporeal fertilization.

мунологические нарушения (до 20%), патология шейки матки (5%) [2, 3].

С увеличением возраста пациенток и длительности лечения эффективность восстановления репродуктивной функции значительно снижается. Так, если у женщин до 25 лет при длительности лечения бесплодия менее 3 лет частота наступления беременности приближается к 50%, то у женщин старше 35 лет, длительно лечившихся по поводу бесплодия, она составляет лишь 15–20%.

Термин *первичное бесплодие* используют в тех случаях, когда у пары ранее не происходило зачатия, а термин *вторичное бесплодие* – когда зачатие происходило в прошлом, но в настоящее время беременность не наступает.

Трубно-перитонеальные факторы бесплодия. Принято выделять две основные формы трубного бесплодия: органические поражения и функциональные нарушения маточных труб.

Органические поражения сопровождаются непроходимостью маточных труб. Причинами анатомических нарушений могут быть: воспалительные заболевания (инфекции, передающиеся половым путем, перитонит, аппендицит), перенесенные оперативные вмешательства на внутренних половых органах, послеродовые осложнения, эндометриоз и др.

К нарушению функции маточных труб приводят многочисленные факторы: нарушение синтеза стероидных гормонов, простагландинов, функции надпочечников (глюкокортикоидной и симпатoadреналовой), метаболизма простагландинов (увеличение содержания простаглицлина и тромбосана A_2), стрессы.

Например, у 54% женщин трубная беременность наступает на фоне различных гормональных дисфункций, причем у 40% из них выявляется надпочечниковая гиперандрогения [3, 17].

Эндометриоз – доброкачественное заболевание, обычно развивающееся у женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз представляет собой патологический процесс, характеризующийся образованием эктопических очагов функционирующей ткани эндометрия (железы и стромы). В первую очередь поражаются органы малого таза: яичники, маточные трубы, крестцово-маточные связки, ректосигмоидальный отдел толстой кишки.

У 30–40% женщин с эндометриозом диагностируется бесплодие. Эндометриоз как причина бесплодия в 15–20% случаев обнаруживается с помощью лапароскопии. Причиной бесплодия при эндометриозе считают токсическое действие перитонеальной жидкости на гаметы и эмбрион, а также наличие спаечного процесса в малом тазу,

синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула [3, 16, 17, 27].

Эндокринные формы женского бесплодия определяются прежде всего нарушениями овуляции. Частота их колеблется от 14 до 40%. Различают следующие клинические формы: аменорея (первичная и вторичная); олигоменорея; синдром хронической ановуляции (при различных нейроэндокринных синдромах); недостаточность лютеиновой фазы; яичниковая и/или надпочечниковая гиперандрогения [5].

Больных с первичной аменореей следует рассматривать отдельно от остальных женщин, страдающих бесплодием. У большинства пациентов выявляется *дисгенезия гонад* (синдром Шерешевского – Тернера, чистые и смешанные формы), а также *нарушения работы гипоталамо-гипофизарной системы* (пангипопитуитаризм, гипогонадотропный гипогонадизм, синдром Лоренса – Муна – Бидля и т.д.) [6, 14, 25, 26].

Обычными причинами отсутствия овуляции у больных с вторичной аменореей или олигоменореей являются нарушения функции гипоталамуса: изменение массы тела (метаболический синдром, ожирение, нервная анорексия); прием медикаментозных препаратов (гормональные, транквилизаторы и т.п.) или расстройства психологического характера (семейные или служебные проблемы, путешествия, занятия спортом и т.д.).

Типичными синдромами, объединяющими такие симптомы, как бесплодие, аменорея, олигоменорея и ановуляция, являются синдром поликистозных яичников, постпубертатная форма адреногенитального синдрома, различные формы гиперпролактинемии, гиперандрогении, послеродовой нейроэндокринный и другие синдромы [4, 13, 23, 25].

Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ) – преждевременная лютеинизация преовуляторного фолликула без овуляции, характеризующаяся циклическими изменениями секреции прогестерона и несколько запоздалой секреторной трансформацией эндометрия. Отмечена высокая взаимозависимость между повышенным содержанием тестостерона, кортизола, высокой частотой выявления эндометриоза яичников, лютеинизацией неовулировавшего фолликула и гирсутизмом.

Функциональная *гиперпролактинемия* приводит к нарушению овуляторного процесса (ановуляции), развивается под влиянием высоких концентраций пролактина и влияет на секрецию и высвобождение гонадотропинов, а также стероидогенез в яичниках.

Пролактин (лактогенный гормон) в эволюционном плане является древнейшим гормоном гипофиза, обеспечивающим сохранение рода, близким по биологическим свойствам с гормоном роста. Синтез и секреция пролактина осуществляются лактотрофами заднебокового аденогипофиза, которые составляют около 20% клеточной популяции гипофизарных клеток.

Подобно гормону роста, пролактин находится под непосредственным гипоталамическим контролем и не регулируется по механизму прямой обратной связи. Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию пролактина.

Пролактин выделяется в виде импульсов различной амплитуды. Наиболее высокая концентрация пролактина в плазме наблюдается во время сна как у взрослых, так и у детей обоего пола в препубертатном и пубертатном периодах.

Шеечный фактор. Шейка матки – первое существенное препятствие на пути продвижения сперматозоидов. Обычно сперматозоиды проходят через цервикальный канал и обнаруживаются в маточной трубе уже через 5 минут после попадания в шейку матки.

Многие патологические изменения шейки матки или шеечной слизи могут приводить к нарушению фертильности: аномалии положения шейки матки, хронический эндоцервицит, предшествующее оперативное вмешательство на шейке матки (конизация, электрокриокоагуляция), следствием чего становится сужение цервикального канала или уменьшение образования шеечной слизи.

Иммунологические факторы. Иммунные формы бесплодия обусловлены в основном образованием антиспермальных антител, которые возникают как у мужчин, так и у женщин. Основной реакцией антиспермального иммунитета является образование антител в шейке матки, реже – в эндометрии и маточных трубах. Шейка матки является основным звеном так называемого локального иммунитета. В ней образуются иммуноглобулины класса А, кроме того, иммуноглобулины классов А, J, М абсорбируются из плазмы. Антитела к спермальным антигенам обладают преципитирующими, агглютинирующими, иммуномобилизирующими свойствами.

Наиболее часто для лечения этой формы бесплодия используется *внутриматочное осеменение спермой супруга* – эффективность метода составляет до 40%.

Для клинической практики особенно важна разработка *стандартизированных алгоритмов*, позволяющих в течение нескольких месяцев ус-

тановить причину нарушения репродуктивной функции и в оптимальные сроки с учетом особенностей патологии провести терапевтические мероприятия.

Основная роль в быстром и правильном установлении причин бесплодия принадлежит амбулаторно-поликлиническому звену. Врач должен в максимально короткий срок с использованием наиболее информативных методов диагностики определить причину отсутствия беременности и в случае необходимости направить пациентов на этап специализированной помощи. Восстановление фертильности должно быть строго последовательно, детерминировано по времени и включать оценку состояния репродуктивной функции, диагностику причин бесплодия и проведение лечения [5, 19].

Первый этап обследования. При первичном обращении супружеской пары по поводу бесплодия оптимально обследование репродуктивной системы одновременно у обоих супругов с целью своевременной диагностики как женского или мужского бесплодия, так и сочетанных его форм.

Внимательно изучают анамнез, семейный анамнез. При клиническом обследовании определяют тип телосложения, наличие стигм хромосомных болезней, весоростовой показатель (индекс Брея), соотношение окружностей талии и бедер, распределение подкожной жировой клетчатки, наличие стрий, пигментации, гирсутизм, число (шкала Ферримана – Голвея) и развитие молочных желез (шкала Таннера), наличие и характер выделений из сосков. Гинекологическое обследование позволяет выявить анатомические особенности и органические изменения репродуктивных органов, при этом следует учитывать фазы менструального цикла. Оценивают состояние наружных половых органов, влагалища, шейки матки, придатков, ее размер и форму, консистенцию, подвижность, болезненность, свойства цервикальной слизи.

На этом этапе определяют функциональное состояние репродуктивной системы с оценкой сохранности овуляторной функции и функции желтого тела. Для этого используют тесты функциональной диагностики и данные ультразвукового мониторинга фолликулогенеза. Для подтверждения овуляции применяют тест «КлиаПлан», с помощью которого можно зафиксировать максимальный уровень лютеинизирующего гормона в моче за 24–36 часов до овуляции (положительный результат).

Необходимо определение гормонального профиля. В раннюю фолликулярную фазу, на 3–5-й день менструального цикла, измеряют уровни

фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, соматотропного гормонов, пролактина, эстрадиола, тестостерона, дегидроэпандростерона сульфата, тиреотропного гормона, гормонов щитовидной железы (трийодтиронина, тироксина), в лютеиновую фазу цикла (на 19–21-й день) – содержание прогестерона [5, 9, 23].

Обязательным является обследование женщин с бесплодием на наличие *воспалительных инфекционных заболеваний*, так как они являются одной из основных причин нарушения репродуктивной функции.

Ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией при обследовании пациенток с нарушением репродуктивной функции проводят в динамике менструального цикла. Оно дает возможность определить состояние эндометрия, миометрия, яичников, кровотока в артериях и венах малого таза, диагностировать пороки развития, новообразования и другую патологию.

Для оценки состояния маточных труб возможно применение гистеросальпингографии и эхогистеросальпингоскопии, бактериологических исследований, кольпоскопии, лапароскопии, микробиопсии маточных труб.

Рентгенография черепа и турецкого седла имеет целью диагностику нейроэндокринных заболеваний и выявление объемных образований гипофиза.

По показаниям проводят ультразвуковое исследование молочных желез и маммографию. Ультразвуковое исследование щитовидной железы, позволяющее оценить ее анатомические особенности и структуру, показано пациенткам с нарушением менструального цикла и изменениями уровня гормонов щитовидной железы.

Исследование качества цервикальной слизи проводится на основании определения pH бактериального посева (норма – pH 8,0) и с помощью посткоитального теста. Посткоитальное исследование (проба Шуварского – Симса – Хунера) – определение количества подвижных сперматозоидов в шейечной слизи через 2,5–3 часа после коитуса, произошедшего за 1–2 дня до предполагаемой овуляции после трехдневного полового воздержания. Положительным тест считается при наличии более 7 подвижных сперматозоидов в поле зрения (при 400-кратном увеличении) [3, 19].

По показаниям проводят консультации терапевта, эндокринолога, психотерапевта.

На втором этапе применяются эндоскопические методы обследования (лапароскопия, гистероскопия) вкупе с патоморфологическим исследованием. Это одновременно методы диагностики и

первый патогенетически обоснованный этап лечения женского бесплодия. С помощью эндоскопических технологий можно проводить коррекцию изменений органов малого таза.

Лечение женского бесплодия проводят с учетом выявленной причины. В случаях установления эндокринных форм бесплодия необходима гормональная коррекция препаратами прогестеронового ряда. Предпочтение отдают природному прогестерону, который наиболее полно и физиологично воспроизводит эффекты эндогенного прогестерона. Недостаточность лютеиновой фазы корректируют вне зависимости от типа нарушения и с учетом назначения лекарственных средств, устраняющих основную причину эндокринного бесплодия. При гиперпролактинемии используют препараты, снижающие уровень пролактина: бромокриптин, хинаголид, каберголин, достинекс [4, 8, 9, 11, 16].

С целью устранения трубно-перитонеального фактора бесплодия перспективна оперативная лапароскопия, при которой возможно восстановление проходимости маточных труб [1, 3, 11, 13, 15, 21].

При эндометриозе применение современных технологий (термокоагуляция участков эндометриозной гетеротопии) с последующей гормонотерапией агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона повышает эффективность лечения на 50% [1, 10, 12, 13, 17, 20, 22, 24, 25].

При наличии иммунологических факторов бесплодия используют искусственную инсеминацию спермой мужа или донора. Эффективность метода достигает 40%.

Исторически новое направление в лечении бесплодия – экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов в полость матки (ЭКО и ПЭ), которое возникло в 1978 г. в Англии. Частота наступления беременности после ЭКО, по данным Всемирного регистра, составляет около 20%, а в некоторых странах превышает 30% [2, 26–29, 31–33].

В последние годы перечень показаний к применению метода ЭКО и ПЭ расширяется и включает бесплодие, не поддающееся терапии, и бесплодие, вероятность преодоления которого с помощью ЭКО выше, чем при использовании других методов. При отсутствии противопоказаний ЭКО можно проводить по желанию супружеской пары или женщины, не состоящей в браке, при любой форме бесплодия.

Фундаментальные исследования на молекулярном и генетическом уровне, позволяющие выявить тонкие механизмы процессов фолликулогенеза,

овуляции, сперматогенеза, оплодотворения, индкации и имплантации яйцеклетки, патологического течения беременности; дальнейшая разработка новых медицинских технологий (методы вспомогательной репродукции, новые препараты и схемы стимуляции овуляции, модификация эндоскопических операций, внедрение в акушерско-гинекологическую практику экстракорпоральных методов – плазмафереза, плазмодифльтрации,

иммуносорбции, методов фотомодификации крови, редукции плодов при многоплодной беременности), которые будут осуществляться как на базе фундаментальных биологических исследований в области репродукции, так и на основе развития медицинской техники; совершенствование методов организации лечебного процесса – все это перспективные направления борьбы с бесплодием [3, 5–7, 30, 34, 35].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В. И., Адамян Л. В., Киселев С. И. Диагностическая и хирургическая лапароскопия в гинекологии : метод. рекомендация. – М., 1997. – 51 с.
2. Кулаков В. И., Леонов Б. В. Экстракорпоральное оплодотворение и основные направления в лечении женского и мужского бесплодия : рук-во для врачей. – М. : Мед. информ. агентство, 2000. – 782 с.
3. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова, Л. Н. Кузьмичева. – М. : Мед. информ. агентство, 2005. – 592 с.
4. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников. – М., 2005. – 207 с.
5. Практическая гинекология : клин. лекции / под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. – М. : МЕДпресс-информ, 2001. – 720 с.
6. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология : рук-во для врачей. – М. : Мед. информ. агентство, 2002. – 591 с.
7. Lord J. M., Flight I. H. K., Norman R. J. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review) // Ibid.
8. Navot D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome // Text Book of Assisted Reproductive Techniques: Laboratory and Clinical Perspectives / D. K. Gardner, A. Weissman, C. M. Howles. – London, 2001. – P. 645–654.
9. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
10. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
11. Daya S. Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
12. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. Gonadotropin-releasing hormone analogue as an adjunct to gonadotropin therapy for clomipheneresistant polycystic ovarian syndrome (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
13. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Cochrane Review) / D. Nugent [et al.] // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
14. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles (Cochrane Review) / M. Van Wely, L. G. Westergaard, P. M. M. Bossuyt, F. Van der Veen // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
15. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. Ovulation induction with urinary follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
16. Bayram N., van Wely M., van der Veen F. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
17. Daya S., Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
18. Optimization of HRT protocol in an oocyte donation programme / C. Caligara [et al.] // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 123–124.
19. Pritts E. A., Atwood A. K. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials // Ibid. – 2002. – Vol. 17, № 9. – P. 2287–2299.
20. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials / S. Soliman [et al.] // Fertil. Steril. – 1994. – Vol. 61, № 6. – P. 1068–1076.
21. Clinical, metabolic and endocrine parameters in response to metformin in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial / K. H. Chou [et al.] // Horm. Metab. Res. – 2003. – Vol. 35, № 2. – P. 86–91.
22. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial / M. E. Parsanezhad [et al.] // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 78, № 5. – P. 1001–1004.

23. A long-term treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist plus a low-dose oral contraceptive improves the recovery of the ovulatory function in patients with polycystic ovary syndrome / A. D. Genazzani [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol. 67, № 3. – P. 463–468.
24. The effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on the ovarian response and in vitro fertilization results in polycystic ovarian syndrome: A prospective study / J. Dor [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1991. – Vol. 57, № 2. – P. 366–371.
25. Felberbaum R., Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone: agonists and antagonists // *Manual on Assisted Reproduction.* – Berlin ; Heidelberg ; N.Y. : Springer-Verlag, 2000. – P. 133–164.
26. Healy D. L., Polson D. W., MacLachlan V. Randomized study of buzerelin-HMG treatment in routine IVF patients // *LHRH Analogues in Gynecology.* – The Parthenon Publishing Group, 1990. – P. 43–51.
27. Feldberg D., Goldman G., Ashrenazi J. The impact of high progesterone levels in the follicular phase in vitro fertilization (IVF) cycles: a comparative study // *J. Vitro Fertilization Embryo Transfer.* – 1989. – № 6. – P. 11–14.
28. Diedrich K., Bayer O. Advantages and disadvantages in the use of GnRH analogues in an IVF program // *The proceedings of the 2nd International Symp. on GnRH analogues in Cancer and Hum. Reprod.* – 1990. – № 3. – P. 21–26.
29. Diedrich K., Al-Nazani S., Vander Ven H. Indications for in vitro fertilization and results // *The proceedings of the 2nd International Symp. on GnRH analogues in Cancer and Hum. Reprod.* – 1992. – № 7, suppl. 1. – P. 115–121.
30. Diedrich K., Diedrich C., Santos E. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation // *The proceedings of the 2nd International Symp. on GnRH analogues in Cancer and Hum. Reprod.* – 1994. – № 9. – P. 214–248.
31. Blankstein J., Quigley M. M. Induction ovulation with gonadotropins // *Clinical Reprod. Endocrin. and Infertility* / ed. P.C. Wang. – 1991. – P. 31–37.
32. Brinsden P., Rainsbury P.A. *Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction.* – The Parthenon Publishing Group, 1992.
33. Sobn S. H., De Cherney A. Management of the non-responsive patients // *Fertil. Steril.* – 1995. – Vol. 51. – P. 369–372.
34. Richard D., Bufalos M.D., Terence Lee C. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and results of vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 1996. – Vol. 65, № 1. – P. 5–11.
35. Morin-Papunen L.C., Koivunen R.M., Ruoronen A. Metformin therapy the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effect on women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* – 1998. – Vol. 69, № 4. – P. 691–704.

Поступила 1.11.2009 г.