

Н.В. Зеленина, О.Л. Молчанов, С.В. Бескровный

Дифференцированное медикаментозное лечение бесплодия при синдроме поликистозных яичников

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Изучены особенности гормональных нарушений при синдроме поликистозных яичников, позволившие выделить 5 типов синдрома поликистозных яичников, обусловленных яичниковой и/или надпочечниковой гиперандрогенией, которая может осложняться гиперкортизолизмом. Установлено, что медикаментозное лечение бесплодия при синдроме поликистозных яичников должно носить дифференцированный характер с учетом особенностей гормональных и метаболических изменений у каждой женщины. Использование монотерапии кломифеном цитратом имеет низкую эффективность не только из-за побочных эффектов самого препарата, но и вследствие наличия у многих женщин некомпенсированных патогенетических нарушений, препятствующих зачатию. Представлен алгоритм лечения бесплодия, дающий возможность обоснованно подобрать индивидуальную терапию и существенно повысить ее эффективность.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, инсулинорезистентность, гиперкортизолизм, бесплодие, дифференцированная терапия.

Введение. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одна из самых частых причин эндокринного бесплодия у женщин. По современным представлениям СПКЯ, это гетерогенная группа нарушений с широкой клинической и биохимической вариабельностью. Клиническими проявлениями данного синдрома являются олигоменорея, овуляторное бесплодие, поликистозно измененные яичники, андрогенная дерматопатия, ожирение; биохимическими – надпочечниковая и яичниковая гиперандрогения (ГА), повышение соотношения лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ/ФСГ), инсулинорезистентность (ИР). Однако ни один из вышеперечисленных клинических или биохимических симптомов не являются облигатными, неизменно сопровождающими СПКЯ. Набор и выраженность отдельных признаков значительно варьирует у разных пациенток. Так, степень угнетения репродуктивной функции может колебаться от невынашивания беременности до стойкого бесплодия. Нарушения менструального цикла чаще проявляются по типу олигоменореи или аменореи, но могут и вовсе отсутствовать. Андрогенная дерматопатия (гирсутизм, акне, себорея, алопеция) также различна: от резко выраженной до полного отсутствия. Увеличение размеров яичников с характерным поликистозным изменением их структуры и ожирение обнаруживаются лишь у половины пациенток. Лабораторные показатели такие, как повышение уровня андрогенов, увеличение соотношения ЛГ/ФСГ, ИР, имеют место не у всех больных. Сроки начала клинических проявлений также различны: чаще всего начало заболевания совпадает с менархе, но может манифестировать и в более поздний период. У отдельных больных скорость нарастания клинических

симптомов различна и отсутствует параллелизм в их проявлении. Причины этого явления связаны с тем, что СПКЯ является именно синдромом, в основе которого лежат различные патогенетические процессы, выраженность которых может изменяться.

Полиморфность клинических и биохимических симптомов создает значительные трудности в диагностике. Вопрос о том, какие проявления являются необходимыми и достаточными для постановки диагноза, решается разными специалистами по-разному. В начале большинство исследователей ориентировались на характерные морфологические изменения в яичниках. В дальнейшем было обнаружено, что иногда при наличии остальных симптомов яичники могут выглядеть нормально. Дискуссии о том, какие признаки достаточны для идентификации СПКЯ, не прекращаются и поныне. На международной конференции 2003 г. была предпринята попытка стандартизировать критерии диагностики. Предложено считать достаточным для постановки диагноза наличие по крайней мере 2 из 3 признаков: 1 – олиго- или ановуляции; 2 – клинической или биохимической ГА; 3 – поликистозных яичников (при условии, что исключены такие патологии, как врожденная адреналовая гиперплазия, андроген-секретирующие опухоли, синдром Кушинга). Такие биохимические показатели, как повышение соотношения ЛГ/ФСГ и ИР, не были включены в диагностику, как нестабильные и не играющие ключевой роли в патогенезе данного заболевания [19].

Ключевой патогенетический механизм также представляется неоднозначным. Одни специалисты делают акцент на ИР, врожденной или приобретенной, другие – на ГА, обусловленной дефектами стероидного синтеза или нарушениями центральной регуляции

функции яичников и надпочечников, опять же врожденных [1–3, 8, 15, 19].

СПКЯ не только снижает качество жизни, но и представляет серьезную угрозу здоровью женщины. Синдром инсулинорезистентности, нередко сопровождающий СПКЯ, повышает риск развития сахарного диабета 2 типа. Больные с СПКЯ также входят в группу риска по онкологическим заболеваниям из-за высокой частоты гиперпластических процессов эндометрия. Исследования последних лет обнаружили патологические изменения также в иммунной, антиоксидантной, кардиореспираторной и свертывающей системах. У многих пациенток присутствуют хронический провоспалительный статус, оксидативный стресс, снижение кардиореспираторной функции, активация факторов свертывания крови, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [16, 19].

Из всех нарушений, снижающих качество жизни этих женщин, самым тяжелым является бесплодие. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенетических механизмов формирования СПКЯ, эффективность лечения бесплодия остается невысокой. До сих пор не существует единого подхода к ведению таких больных [9, 10, 12, 13, 17, 18]. В 2008 году состоялась международная конференция экспертов, на которой была предпринята попытка разработать оптимальный терапевтический алгоритм. По мнению специалистов, первый этап лечения бесплодия должен состоять в стимуляции овуляции антиэстрогеном кломифеном цитратом (КЦ). В случае неуспешности, дальнейшая тактика – лапароскопическая каутеризация яичников и стимуляция овуляции экзогенными гонадотропинами. И, наконец, третий этап лечения – экстракорпоральное оплодотворение. Ведется активная работа по поиску новых препаратов для индукции овуляции. В частности, в ряде работ сообщается об использовании с этой целью ингибиторов ароматазы. Однако широкого применения эти препараты не получили из-за отсутствия убедительных данных по их эффективности [14].

Предпочтительность стимуляции овуляции с помощью КЦ обусловлена минимальными побочными эффектами и низкой стоимостью лечения. Однако эффективность этого метода составляет не более 10% беременностей, при 70% частоте овуляции. Связывают это с антиэстрогенным влиянием КЦ на эндометрий и цервикальную слизь, что приводит к неготовности эндометрия к имплантации и снижению проходимости цервикального канала для сперматозоидов. Но существуют и другие причины неэффективности КЦ. А именно – наличие эндокринных нарушений, которые при этом не компенсируются и могут являться факторами, препятствующими зачатию и развитию беременности.

Цель исследования. Изучить особенности спектра гормональных изменений при СПКЯ для оптимизации медикаментозной коррекции бесплодия.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что ключевым патофизиологическим механизмом, объединяющим всех пациенток и определяющим характерные клинические проявления СПКЯ, является наличие яичниковой и/или надпочечниковой биохимической гиперандрогении. Однако однократное определение уровня андрогенов в периферической крови не всегда позволяет ее выявить. Связано это с тем, что даже небольшое повышение синтеза андрогенов в яичниках, не проявляющееся существенно на системном уровне, может оказывать паракринные эффекты. Другая причина гиподиагностики биохимической ГА – циркадианные колебания синтезов андрогенов надпочечниками, которые могут проявляться отсутствием или недостаточным снижением их синтеза в ночные часы. По этим причинам для выявления биохимической ГА следует определять фоновое соотношение ЛГ/ФСГ и количество выведенных метаболитов 17-кетостероидов (17КС) с мочой за сутки.

Фоновую секрецию гонадотропинов гипофизом, не искаженную обратным влиянием стероидов яичников, можно оценить до отбора доминантного фолликула – либо на 2–5 дни менструального цикла, либо в другие дни при отсутствии признаков роста доминантного фолликула по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) (эндометрий менее 5 мм, мелкие фолликулы). Показано, что даже небольшое, лишь на 1/3, смещение равновесия гонадотропинов в сторону повышения ЛГ вызывает нарушение менструального цикла и бесплодие. Эти эффекты обусловлены паракринным тормозным влиянием андрогенов на фолликулогенез, при этом их уровень в системном кровотоке может оставаться в пределах нормы. Патогенетический механизм действия ГА на яичники хорошо изучен. Известно, что избыточные андрогены, не ароматизированные в эстрогены, блокируют рост антральных фолликулов и оказывают анаболический эффект на ткани яичника, что приводит к характерным морфологическим изменениям в них: появлению множества малых нерастущих фолликулов, увеличению объема, утолщению белочной оболочки [5].

Надпочечниковая ГА меньше угнетает репродукцию, чем яичниковая, и может проявляться лишь невынашиванием беременности. Эффекты ГА на яичники в этом случае осуществляются на эндокринном уровне. В последние годы с появлением иммуноферментных анализаторов о надпочечниковой ГА судят по продукции дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭАС), уровень которого в крови не изменяется в течение суток. Вместе с тем биологическая активность и метаболический клиренс этого гормона очень низкие. Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) обладает значительно большей биологической активностью, чем ДГЭАС, имеет высокий метаболический клиренс и выраженный циркадный ритм, вследствие чего однократное определение его в крови недостаточно информативно. Для выявления надпочечниковой ГА необходимо определять суммарную экскрецию с мочой за сутки метаболитов 17КС, подавляющую

часть которых составляет ДГЭА. В отличие от кортизола синтез ДГЭА в надпочечниках регулируется не только адренокортикотропным гормоном (АКТГ), но и каким-то другим, пока неизвестным фактором. По этой причине у части пациенток с СПКЯ имеется повышение лишь 17КС при нормальной продукции глюкокортикоидов за сутки. У других обнаруживается повышение суточной экскреции метаболитов как 17КС, так и 17-оксикортикостероидов (17ОКС). Выявлено, что повышение продукции андрогенов и глюкокортикоидов у данной категории пациенток связано с повышением суточного выброса АКТГ, главным образом, в ночные часы. Эти женщины склонны к ожирению и развитию инсулинорезистентности, что обусловлено влиянием глюкокортикоидов на углеводный и липидный обмен и подтверждается прямой корреляционной связью между количеством 17ОКС в суточной моче и индексом массы [6]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику между СПКЯ и другими заболеваниями, сопровождающимися повышением синтеза андрогенов надпочечниками, в частности, синдромом Кушинга, врожденной недостаточностью коры надпочечников и андроген-секретирующими опухолями.

Выявленные особенности гормональных нарушений при СПКЯ позволили выделить 5 типов СПКЯ, а именно: 1) повышение ЛГ/ФСГ; 2) повышение ЛГ/ФСГ и 17КС; 3) повышение ЛГ/ФСГ, 17КС и 17ОКС; 4) повышение 17КС и 17ОКС; 5) повышение 17КС.

В соответствии с выявленными гормональными нарушениями разработан и апробирован следующий алгоритм дифференцированного медикаментозного лечения бесплодия при СПКЯ:

ЛГ/ФСГ ↑ – клостилбегит (КЦ). Если у пациенток имеется лишь повышение соотношения ЛГ/ФСГ, то препаратом выбора является КЦ – синтетический нестероидный антагонист эстрогеновых рецепторов. Механизм его действия обусловлен временной блокадой рецепторов эстрадиола в гипоталамусе и, возможно, в гипофизе, что приводит к снижению ЛГ, повышению ФСГ и стимуляции роста полноценного фолликула. Однако будучи антиэстрогеном, он также подавляет рост эндометрия, что усугубляется его длительным периодом полувыведения (до 5 дней). Причины длительной циркуляции его в крови связаны с тем, что КЦ выводится через печень с желчью и происходит обратное всасывание препарата в кишечнике. По этой причине лечение следует начинать с минимальной терапевтической дозы равной 50 мг со 2-го по 6-й дни спонтанного или индуцированного гестагенами менструального цикла. Более целесообразным является раннее начало приема КЦ (со 2-го дня цикла), против стандартных рекомендаций (с 5-го дня цикла). Это позволяет уменьшить продолжительность повреждающего действия андрогенов на малые растущие фолликулы. В случае отсутствия эффекта, в следующем цикле дозу КЦ повышают до 100 мг, а в последующем – до максимально допустимой – 150 мг. Контроль за овуляцией осуществляется с помощью

УЗИ-мониторинга. После определения оптимальной дозы, на фоне которой происходит овуляция, прием КЦ повторяют в течение 3–4 циклов до достижения беременности. Длительным периодом полувыведения, а также существованием в препарате второго, неактивного трансизомера объясняют онкогенность КЦ. Показано, что риск рака яичника при применении кломифена цитрата более 12 циклов увеличивается в 11 раз. В связи с этим его не рекомендуется назначать более 6 циклов [14].

КС ↑ – дексаметазон. Пациенткам с надпочечниковой гиперандрогенией при нормальных показателях суточной продукции 17ОКС назначают заместительную терапию глюкокортикоидами (гидрокортизон, дексаметазон). По механизму отрицательной обратной связи они снижают выделение АКТГ гипофизом. Таким образом, концентрация в крови глюкокортикоидов нормализуется, а синтез андрогенов снижается. Однако АКТГ стимулирует также синтез минералокортикоидов, а значительное снижение АКТГ может привести к задержке Na и артериальной гипотонии. По этой причине прием глюкокортикоидов следует начинать с минимальной дозировки не только под контролем количества 17КС в суточной моче, но и электролитов в крови. Чаще всего для этих целей используют дексаметазон, суточная доза которого не должна превышать 500 мкг. Более физиологичный эффект оказывает гидрокортизон (кортеф), прием которого начинают с 5 мг/сут в утренние часы.

ЛГ/ФСГ+КС ↑ – дексаметазон+клостилбегит. В случае сочетанной яичниковой и надпочечниковой ГА, при которой в крови повышены соотношение ЛГ/ФСГ и уровень 17-кетостероидов в суточной моче при нормальном количестве 17ОКС, стимуляция КЦ должна быть дополнена адъювантной терапией глюкокортикоидами. Сначала подбирают оптимальную суточную дозу глюкокортикоидов, а затем проводят стимуляцию овуляции КЦ, как описано выше.

КС+ОКС ↑ – метформин+бромкриптин. Если надпочечниковая ГА сопровождается повышением суточной продукции глюкокортикоидов, то назначение глюкокортикоидов нецелесообразно, так как они снизят продукцию андрогенов, но не устранят повреждающего действия избыточного количества самих глюкокортикоидов. Эти пациентки, как правило, страдают ожирением и инсулинорезистентностью, вызванной гиперкортизолизмом. Первым шагом на пути восстановления репродукции в таких случаях должно быть снижение массы тела и применение противодиабетических средств. Наиболее изученным препаратом для лечения инсулинорезистентности является метформин. Метформин относится к группе бигуанидов и широко используется в терапии сахарного диабета 2 типа. Первые публикации об его успешном применении для лечения СПКЯ появились в 90-х годах прошлого века. Проведенные с тех пор рандомизированные контролируемые исследования подтвердили его терапевтическую эффективность. На фоне приема препарата происходит улучшение

регулярности менструальной функции и повышение частоты спонтанной овуляции. Метформин уменьшает выраженность синдрома ИР (снижаются инсулин и инсулинподобного фактора роста-1, триглицериды, холестерин, липопротеины низкой и очень низкой плотности, масса тела, повышаются липопротеины высокой плотности), улучшает эндотелиальную функцию (подавляется активатор плазминогена). M.R. Vegum et al. [11] указывают на то, что прием препарата на фоне беременности способствует улучшению ее исхода, в том числе снижает частоту самопроизвольных выкидышей и развития сахарного диабета беременных. Пока случаев тератогенного эффекта метформина не отмечено, однако и достоверные данные по этому вопросу отсутствуют. Терапевтическая доза препарата составляет от 1 до 2,5 г (2–5 табл.) в сутки в зависимости от выраженности синдрома ИР. Продолжительность лечения обычно составляет от 6 до 12 месяцев, а в некоторых случаях прием метформина может быть продолжен до 2 лет. Наиболее частый побочный эффект терапии – гастроинтестинальная непереносимость. По этой причине достижение терапевтической дозы препарата следует производить постепенно раз в неделю, начиная с 0,5 г (1 табл.) перед едой. Длительный прием метформина может вызвать дефицит витамина B₁₂. Препарат следует отменять при любом остром заболевании и при проведении рентгеноконтрастных исследований из-за риска развития лактатацидоза.

Показано, что этой категории пациенток терапии инсулинорезистентности целесообразно дополнить назначением малых доз бромокриптина. Бромокриптин является полусинтетическим производным алкалоидов спорыньи и обладает выраженным свойством агониста дофаминовых рецепторов гипоталамуса-гипофиза, участвующих в регуляции как функции яичников, так и надпочечников. Нами было проведено исследование влияния малых доз бромокриптина на репродуктивную функцию женщин с повышенными уровнями 17КС и 17ОКС. Пациентки принимали бромокриптин в дозе до 1,25 мг в сутки. Спустя 2–3 месяца у всех женщин на фоне приема препарата на 3–5 дни цикла определяли содержание ФСГ, ЛГ, пролактина (ПРЛ) в крови и 17КС, 17ОКС в суточной моче. Женщины с олигоменореей отмечали более регулярный характер менструаций: продолжительность цикла сократилась до 30–35 дней. У 38% женщин с бесплодием в анамнезе на фоне терапии наступила беременность. Результаты гормонального обследования показали, что прием малых доз бромокриптина не вызвал заметного снижения уровня ПРЛ, содержание ФСГ и ЛГ в крови также не отличались от исходных значений. Вместе с тем, содержание 17ОКС в суточной моче ($p < 0,001$) достоверно снизилось и соответствовало показателям здоровых женщин. Количество метаболитов андрогенов в суточной моче также достоверно ($p < 0,001$) снизилось, однако у большинства пациенток этот показатель находился ближе к верхней границе нормальных значений. К

тому же, увеличение дозы бромокриптина более 1,25 мг в сутки сопровождалось резким снижением уровня ПРЛ и вызывало еще большее нарушение цикла, чем до лечения [6].

ЛГ/ФСГ+КС+ОКС ↑ – метформин+бромокриптин+кломистилбегит. И, наконец, последняя группа адено-овариальных нарушений при СПКЯ – это женщины с повышенной суточной активностью надпочечников, осложненной увеличением соотношения ЛГ/ФСГ. Таким пациенткам назначение метформина и бромокриптина недостаточно, так как устранения повреждающего действия избыточного количества яичниковых андрогенов при этом не происходит. По этой причине терапия инсулинорезистентности и нормализация секреции АКТГ гипофизом должна быть дополнена стимуляцией КЦ.

Заключение. Установлено, что медикаментозное лечение бесплодия при СПКЯ должно носить дифференцированный характер с учетом особенностей гормональных и метаболических изменений у каждой женщины. Использование монотерапии кломифеном цитратом имеет низкую эффективность не только из-за побочных эффектов самого препарата, но и вследствие наличия у многих женщин некомпенсированных патогенетических нарушений, препятствующих зачатию. Предложенный алгоритм, принимающий во внимание возможное присутствие надпочечниковой гиперандрогении, инсулинорезистентности и гиперкортизолизма, будет способствовать повышению эффективности ведения этой категории пациенток.

Литература

1. Геворкян, М.А. Синдром поликистозных яичников. Патогенез, клиника, диагностика и лечение: пособие для врачей / М.А. Геворкян, И.Б. Манухин, Л.Б. Студеная. – М.: МГМСУ, 2006. – 32 с.
2. Дедов, И.И. Синдром поликистозных яичников. Этиология, патогенез, диагностика и лечение: практические рекомендации для врачей / И.И. Дедов, Е.Н. Андреева, Е.А. Карпова. – М.: Эндокр. научн. центр Росмедтехнологий, 2009. – 51 с.
3. Доброхотова, Ю.Э. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, З.Э. Рагимова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 112 с.
4. Зеленина, Н.В. Взаимосвязь уровня половых стероидных гормонов и психоэмоционального статуса при синдроме поликистозных яичников / Н.В. Зеленина [и др.] // Росс. вестн. акуш. гинекол. – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 4–7.
5. Зеленина, Н.В. Синдром поликистозных яичников: клинические проявления и диагностика / Н.В. Зеленина [и др.] // Росс. вестн. акуш. гинекол. – 2005. – Т. 5, № 6. – С. 7–12.
6. Зеленина, Н.В. Синдром поликистозных яичников, обусловленный нарушением циркадного ритма активности надпочечников / Н.В. Зеленина [и др.] // Росс. вестн. акуш. гинекол. – 2004. – Т. 4, № 2. – С. 15–20.
7. Зеленина, Н.В. Проблемы лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников / Н.В. Зеленина, Л.Б. Дрыгина // Клин. лаб. диагн. – 2008. – Т. 3. – С. 3–9.
8. Краснопольский, В.И. Синдром поликистозных яичников: информационно-методическое письмо / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, О.Ф. Серова. – М.: МОНИИАГ, 2005. – 47 с.

9. Abu Hashim, H. Laparoscopic ovarian diathermy after clomiphene failure in polycystic ovary syndrome: is it worthwhile? A randomized controlled trial / H. Abu Hashim [et al.] // Arch. gynecol. obstet. – 2011. – Vol. 284, № 5. – P. 1303–1309.
10. Araki, T. Achieving a successful pregnancy in women with polycystic ovary syndrome / T. Araki [et al.] // Endocrinol. metab. clin. North Am. – 2011. – Vol. 40(4):865-94.
11. Begum, M.R. Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome / M.R. Begum [et al.] // J. obstet. gynaecol. res. – 2009. – Vol. 35, № 2. – P. 282–286.
12. Bhagavath, B. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: an update / B. Bhagavath, S.A. Carson // Am. j. obstet. gynecol. – 2012. – Vol. 206, № 3. – P. 195–198.
13. Bouchard, P. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome / P. Bouchard // Ann. endocrinol. (Paris). – 2010. – Vol. 71, № 3. – P. 225–227.
14. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop group. Collaborators (31) / Fertil. steril. – 2008. – Vol. 89, № 3. – P. 505–522.
15. Farrell R., Antoni M.H. Insulin resistance, obesity, inflammation and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions / R. Farrell, M.H. Antoni // Fertil. steril. – 2010. – Vol. 94. – P. 1565–1574.
16. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop group / Fertil. steril. – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 28–38.
17. Jungheim, E.S. Fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: a decision analysis of different oral ovulation induction agents / E.S. Jungheim, A.O. Odibo // Fertil. steril. – 2010. – Vol. 94, № 7. – P. 2659–2664.
18. Nahuis, M.J. Long-term outcomes in women with polycystic ovary syndrome initially randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotrophins / M.J. Nahuis [et al.] // Hum. reprod. – 2011. – Vol. 26, № 7. P. 1899–1904.
19. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop group / Fertil. steril. – 2004. – Vol. 81, № 1. – P. 19–25.
20. The evaluation and treatment of androgen excess. The Practice committee of American society for reproductive medicine / Fertil. steril. – 2004. – Vol. 82 (Suppl. 1). – P. 173–180.

N.V. Zelenina, O.L. Molchanov, S.V. Beskrovnyi

Differential medicament treatment of sterility in polycystic ovary syndrome

Abstract. *The singularities of hormonal disturbances in polycystic ovary syndrom are investigated, permitted to separate 5 types of polycystic ovary syndrom, caused by ovary and/or adrenal hyperandrogenism, which may aggravate by hypercortisolism. It was found that drug treatment of infertility in polycystic ovary syndrome should be differentiated, taking into account the features of hormonal and metabolic changes in every woman. The use of clomiphene citrate alone has a low efficiency, not only because of the side effects of the drug itself, but also because many women have uncompensated pathogenic disorders that prevent conception. Algorithm of sterility therapy is developed on these results, giving the feasibility to select individual therapy reasonably and to improve the efficiency of treatment substantially.*

Key words: *polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance, hypercortisolism, sterility, differential therapy.*

Контактный телефон: 8-905-258-43-45; e-mail: zelnatvas@mail.ru