

ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН СО ВТОРИЧНОЙ СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АНОВУЛЯЦИЕЙ

PREDICTION OF EFFICACY OF COMPLEX THERAPY IN WOMEN WITH SECONDARY STRESS-ASSOCIATED FUNCTIONAL ANOVULATION

E. Osadchaya
L. Tselkovich
R. Balter
T. Ivanova
V. Kotelnikov
O. Ilchenko

Summary. There is a need for an in-depth study of predictors of therapy effectiveness and the development of personalized algorithms for the management of patients with secondary stress-associated chronic functional anovulation. The results of a case-control study involving 114 women of reproductive age were considered, predictors of the effectiveness of FA therapy at the diagnostic stage were identified and analyzed to justify a personalized approach. A two-level system for predicting the effectiveness of treatment of patients has been developed and validated.

Keywords: chronic functional anovulation, stress, diagnosis, predictive models of treatment efficacy, assisted reproductive technologies, menstrual cycle, ovulation, infertility.

Проведенные исследования доказывают, что функциональная ановуляция (ФА) — диагностируемый методом исключения после детального анализа и подтверждения отсутствия каких-либо структурных нарушений, влияющих на женскую репродуктивную функцию [1–3]. Развитие данной патологии обусловлено множеством факторов, а частота ее выявления

Осадчая Евгения Игоревна
Соискатель, Самарский государственный
медицинский университет;
ООО «Международная Био Клиника», г. Самара
japen4ela@gmail.com

Целкович Людмила Савельевна
Д.м.н., профессор, Самарский государственный
медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Балтер Регина Борисовна
Д.м.н., профессор, Самарский государственный
медицинский университет
regina.balter@yandex.ru

Иванова Татьяна Владимировна
К.м.н., доцент, Самарский государственный
медицинский университет
t.v.ivanova@samsmu.ru

Котельников Виталий Владимирович
К.м.н., врач акушер-гинеколог,
ООО «Международная Био Клиника»
uzi_ipo@samsmu.ru

Ильченко Олеся Андреевна
К.м.н., ассистент, Самарский государственный
медицинский университет
olesay.ilchenko@gmail.com

Аннотация. Определена потребность в углубленном изучении предикторов эффективности терапии и разработке персонализированных алгоритмов ведения пациенток со вторичной стресс-ассоциированной хронической функциональной ановуляцией. Рассмотрены результаты исследования типа «случай-контроль» с участием 114 женщин репродуктивного возраста, выделены и проанализированы предикторы эффективности терапии ФА на диагностическом этапе для обоснования персонализированного подхода. Разработана и валидизирована двухуровневая система прогнозирования эффективности лечения пациенток.

Ключевые слова: хроническая функциональная ановуляция, стресс, диагностика, прогностические модели эффективности лечения, репродуктивные технологии, менструальный цикл, овуляция, бесплодие.

неуклонно увеличивается благодаря росту сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее распространены ожирение и сахарный диабет [4–6]. К ФА также приводят широкое использование некоторых групп препаратов, включая опиоиды и глюкокортикостероиды [7, 8]. Также негативное воздействие оказывают неправильные поведенческие привычки, в том числе, интен-

сивные тренировки, строгие диеты и длительные эмоциональные стрессы [9, 10]. Таким образом, без коррекции вышеуказанных основных причин, восстановления нормальной работы репродуктивной системы достичь крайне сложно [11, 12].

Современный подход к лечению вторичной хронической ФА представлен в отечественных клинических рекомендациях и базируется на комплексном подходе, включающем изменение образа жизни, корректировку питания, психологическое сопровождение и, при наличии проблем с фертильностью, использование *вспомогательных репродуктивных технологий* (ВРТ) [13–16].

Однако несмотря на общий консенсус по основным принципам терапии, результаты лечения остаются неоднозначными: значительное число пациенток не восстанавливают нормальные менструально-овариальные циклы даже при тщательном выполнении врачебных предписаний [17]. Механизмы устойчивости к применяемым схемам также до конца неясны. Современные протоколы как правило ориентированы на достижение беременности через ВРТ. Между тем женщины, желающие восстановить регулярную функцию яичников вне зависимости от ближайших планов по деторождению, зачастую получают недостаточное внимание [18, 19].

Все это подчеркивает необходимость дальнейших исследований факторов, определяющих успешность терапии, доказывает актуальность разработки индивидуальных подходов по ведению пациенток с данным заболеванием.

Исходя из вышеуказанного, целью данного исследования стало выявление факторов-предикторов, позволяющих прогнозировать эффективность лечения хронической функциональной ановуляции уже на стадии диагностики, чтобы обосновать индивидуальный подход к лечению данной категории пациенток.

В данной работе представлено открытое исследование, которое проведено методом случайной выборки по принципу «случай–контроль». Всего в нем приняли участие 114 женщин репродуктивного возраста — от 18 до 45 лет. Основная группа включала 54 женщины с подтвержденной хронической функциональной ановуляции, жалующихся на нарушения менструального цикла и бесплодие длительностью свыше года. Контрольная группа состояла из 60 здоровых женщин с регулярными овуляторными циклами и нормальной фертильностью.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–45 лет;
- отсутствие морфологических причин нарушения функции репродуктивной оси, мужского фактора бесплодия и хронической соматической патоло-

гии, нарушающей возможность вынашивания беременности;

- наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования:

- органические, мужские или иммунологические факторы бесплодия;
- коморбидная патология, препятствующая наступлению и вынашиванию беременности;
- отказ от участия в исследовании.

Для подтверждения диагноза ФА все участницы прошли комплексное обследование у гинеколога-эндокринолога, а также, при наличии показаний, были проконсультированы смежными специалистами.

После верификации диагноза и оценки уровня стресса по шкале PSS все пациентки основной группы получили **немедикаментозную коррекцию**:

- консультация психолога;
- курс персонализированной терапии, в т. ч. когнитивно-поведенческая терапия и терапия принятия ответственности;
- модификация образа жизни с ограничением потребления кофеина и алкоголя;
- индивидуальная коррекция микронутриентного статуса.

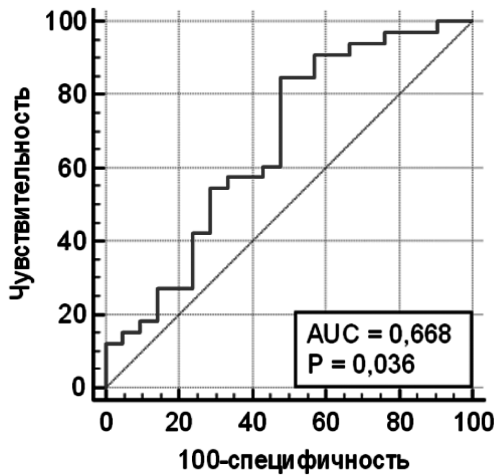
Параллельно с немедикаментозной коррекцией проводилась **гормональная терапия** с использованием двухфазных препаратов заместительной гормональной терапии на основе:

- 17β-эстрадиола (2 мг) в комбинации с Дидрогестероном (10 мг);
- Эстрадиола валерата (2 мг) с индивидуальным подбором гестагенного компонента (Норгестрел 0,5 мг, Ципротерон ацетат 1 мг или Левоноргестрел 0,15 мг).

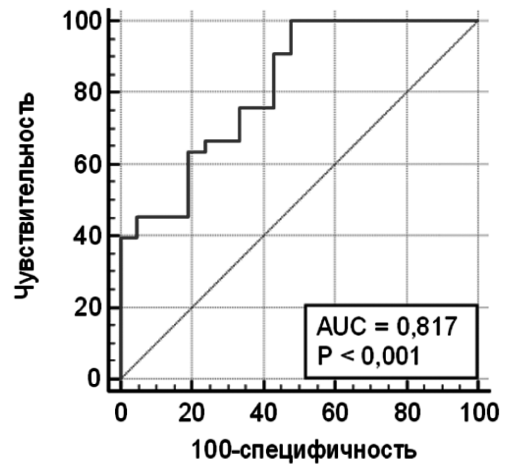
Через шесть месяцев лечения была проведена оценка эффективности терапии, проконтролирован уровень воспринимаемого стресса (PSS) и содержания тиреоидных, гипофизарных и надпочечниковых гормонов.

В работе был применен **комплексный диагностический подход**:

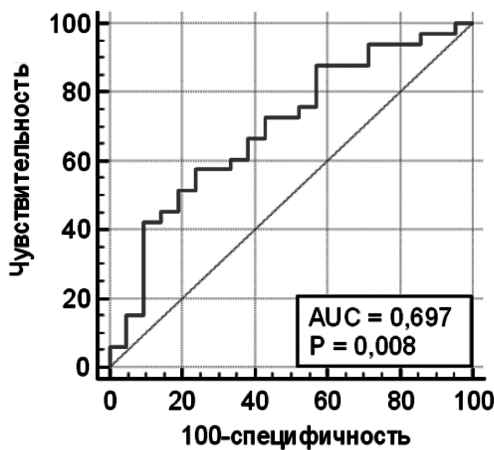
- оценка психоэмоционального статуса с помощью русскоязычной версии «Шкалы воспринимаемого стресса» (PSS-10) [20];
- исследование суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне методом твердофазного иммуноферментного анализа;
- определение уровня кортизола и ДГЭА-С, гипофизарных и тиреоидных гормонов в сыворотке крови методом иммунохемилюминесцентного анализа.



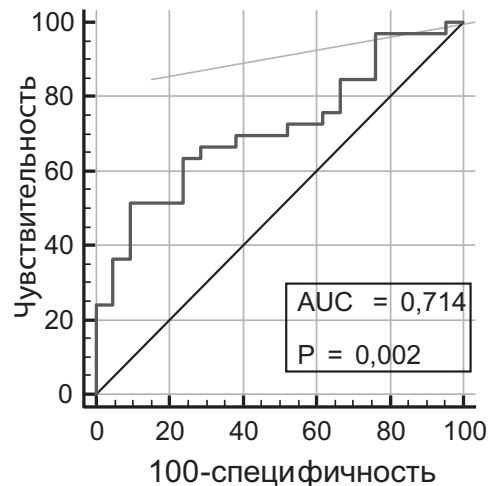
Прогноз излеченности женщин с ФА — в зависимости от динамики ДГЭА в слюне и PSS-баллов



Прогноз излеченности женщин с ФА — в зависимости от динамики кортизола и ДГЭА в слюне, PSS-баллов



Прогноз излеченности женщин с ФА — в зависимости от кортизола, ДГЭА-С, их соотношения в крови и PSS-баллов



Прогноз излеченности женщин с ФА — в зависимости от динамики кортизола в крови и PSS-баллов

Рис. 1. РОК-кривые прогноза излеченности женщин с ФА, ассоциированной с хроническим стрессом (по показателям PSS, кортизола и ДГЭА в крови и слюне)

Анализ статистической информации осуществлялся посредством программного обеспечения MedCalc версии 15.2 и Microsoft Excel. Для выявления факторов риска рассчитывалось отношение шансов (ОШ) вместе с 95 %-м доверительным интервалом (ДИ). Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Прогностическая ценность биомаркеров стресса определялась методом ROC-анализа. Точность построенной модели оценивалась через значение площади под кривой (AUC).

Также был выполнен ROC-анализ прогностического значения уровня общего кортизола и дегидроэпандростерона сульфата (ДГЭА-С) в крови, а также суточных изменений кортизола и ДГЭА в слюне относительно возможности восстановления гормональной регуляции половой системы у пациенток с ФА (рис. 1).

Результаты анализа предсказательной ценности рассматриваемых маркеров представлены в табл. 1.

Данные в таблице говорят о том, что основное предсказательное значение в отношении восстановления овариального цикла имела шкала PSS и соотношение ДГЭА-С/кортизол. Точкой отсечения благоприятного исхода являлись 29 баллов по шкале PSS и ДГЭА-С/Кортизол=25. Тем не менее интерпретации отдельно каждого из рассматриваемых показателей для оценки клинически значимых порогов и формировании тактики лечения женщин с ФА оказалось недостаточно. Соответственно, были выделены комбинированные прогностические модели PSS с маркерами хронического стресса: кортизол и ДГЭА-С.

Для формирования прогностической комбинированной модели использована формула (табл. 2):

Таблица 1.

Прогностическая ценность показателей кортизола, ДГЭА-С в крови и стадии воспринимаемого стресса (PSS) в баллах

Показатель	AUC	95 % ДИ	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	p-value
Кортизол общий	0,71	0,58–0,84	298,4 нмоль/л	73	69	0,015
ДГЭА-С	0,68	0,55–0,81	8100 нмоль/л	70	66	0,032
Соотношение ДГЭА-С/кортизол	0,76	0,64–0,88	25,0	78	74	0,006
PSS баллы	0,79	0,68-0,90	29 баллов	81	77	0,002

$$\text{Вероятность излечения} = 1 / (1 + e^{-(1,2 - 0,05 \times \text{PSS} + 0,08 \times \text{ДГЭА-С} / \text{К}_{\text{соотношение}})})$$

Таблица 2.

Комбинированная прогностическая модель

Модель	AUC	Точность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
PSS + Соотношение ДГЭА-С/К	0,83	81	82	80
Все параметры	0,85	83	84	82

Проделанная работа позволила вывести прогноз восстановления овуляторного менструального цикла, который основан на конкретных показателях выделенных маркеров (табл. 3).

Таблица 3.

Группы риска и вероятность восстановления овуляторного менструального цикла у женщин с стресс-ассоциированной ФА

Группа риска	PSS (баллы)	Соотношение ДГЭА/К	Вероятность излечения, %
Низкий риск	<26	>30	85–90
Средний риск	26–32	20–30	55–56
Высокий риск	>32	<20	20–30

Установлено, что высокая вероятность восстановления овуляторного менструального цикла (85–90 %) возможна у женщин с числом баллов PSS ниже 26 и соотношением ДГЭА-С/кортизол в крови более тридцати. У тех женщин, у которых количество баллов PSS превышало 32, а соотношение ДГЭА-С/кортизол в крови было менее 20, вероятность спонтанного восстановления овуляторного менструального цикла не превышала 30 %.

Также по рассмотренным маркерам были обозначены клинически значимые пороги, дающие возможность врачам-практикам ориентироваться в выборе тактики лечения пациенток с ФА (табл. 4).

Полученные результаты позволили говорить о том, что на благоприятный прогноз, помимо рассмотренных

Таблица 4.

Критические точки отсечения для практического применения прогноза выздоровления для женщин со стресс-ассоциированной ФА

Параметр	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
PSS баллы	<29	≥29
Соотношение ДГЭА / Кортизол	≥25	<25
Кортизол общий	<300 нмоль/л	≥300 нмоль/л
ДГЭА-С	≥8000 нмоль/л	<8000 пг/мл

выше параметров PSS и соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови, указывали абсолютные значения общего кортизола в крови — менее 300 нмоль/л и ДГЭА-С — свыше 8000 нмоль/л.

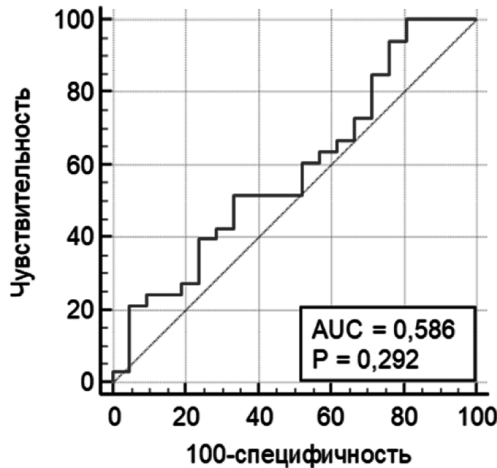
В результате полученного анализа составлена рейтинговая таблица прогностической ценности эффективности компонентов стресс-реализующей системы организма (табл. 5).

Таблица 5.

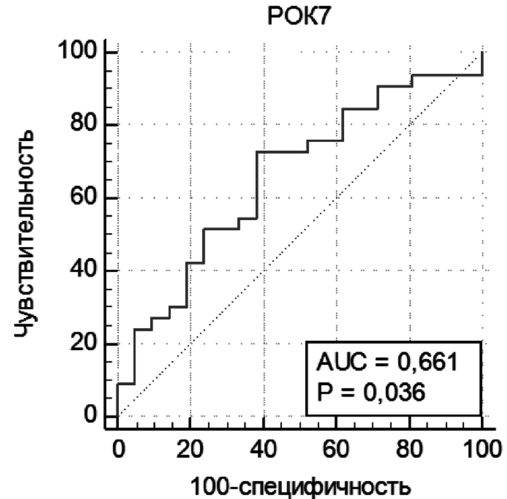
Рейтинг прогностической ценности маркеров стресс-реализующей системы организма женщин с хронической ФА

Ранг	Параметр	AUC	Клиническая значимость
1	PSS баллы	0,79	Очень высокая
2	Соотношение ДГЭА / кортизол	0,76	Высокая
3	Кортизол общий	0,71	Средняя
4	ДГЭА-С	0,68	Средняя

Наибольшая клиническая значимость отмечена у шкалы воспринимаемого стресса PSS (AUC=0,79). На втором месте оказался параметр соотношение ДГЭА/кортизол (AUC=0,76), который также оценивался как высоко эффективный маркер. Общее количество кортизола (AUC=0,71) и содержание дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С, AUC=0,68) показали умеренную диагностическую ценность при прогнозе возобновления



Прогноз излеченности женщин с ФА — в зависимости от содержания ФСГ, ЛГ, пролактина и PSS-баллов



Прогноз излеченности женщин с ФА — в зависимости от содержания Т3, Т4 и PSS-баллов

Рис. 2. РОК-кривые прогноза излеченности женщин с ФА ассоциированным с хроническим стрессом, по комплексному показателю PSS, гипофизарных и тиреоидных гормонов в крови

регулярного овуляторного менструального цикла после терапии.

Соответственно, наиболее информативным предиктором излеченности женщин со ФА оказалась шкала воспринимаемого стресса — PSS-шкала (рекомендуемый порог <29) и отношение ДГЭА-С к уровню кортизола (рекомендуемый порог ≥ 25). Комплексная оценка указанных факторов значительно повышает точность прогностической деятельности (AUC = 0,85), что позволяет использовать данные критерии для отбора пациентов с высоким шансом положительного эффекта от лечения и оптимизации индивидуального терапевтического плана.

На следующем этапе был проведен РОК-анализ прогностической ценности гипофизарных и тиреоидных гормонов, которые непосредственно регулируют функционирование репродуктивной системы (рис. 2).

Анализируя совокупность представленного спектра гормонов вместе с показателями PSS, отмечено, что гипофизарные гормоны с показателем AUC=0,586 ($p=0,292$) имели низкую прогностическую значимость, тогда как тиреоидные гормоны, с показателем AUC=0,661 ($p=0,036$), характеризовались средней прогностической ценностью в отношении эффективности проведенного лечения.

С учетом значительной волатильности индивидуальных гормональных показателей и их взаимозависимости друг от друга, в частности, в рамках тиреоидной системы, далее был проведен дополнительный анализ прогностической ценности отдельных показателей и их комбинаций, определены оптимальные точки отсечения (табл. 6).

Свободный тироксин (Т4 св.) продемонстрировал высокую диагностическую точность, с отличным балансом чувствительности и специфичности: AUC=0,75 (95 % ДИ: 0,63–0,87), $p=0,005$, точка отсечения >9,8 пмоль/л (чувствительность 76 %, специфичность — 73 %). Высокая статистическая значимость ($p < 0,01$) подчеркивала его важность как биомаркера. Свободный трийодтиронин (Т3 св.) также показывал хорошую прогностическую способность: AUC=0,72 (95 % ДИ: 0,60–0,84), $p=0,011$, точка отсечения <4,45 пмоль/л (чувствительность 73 %, специфичность 70 %). Важно отметить, что, в отличие от Т4, низкий уровень Т3 являлся предиктором неблагоприятного клинического исхода.

Анализ уровня пролактина выявил умеренно высокие показатели прогностического потенциала: AUC=0,71 (95 % ДИ: 0,58–0,84), $p=0,018$, точка отсечения >650 мкМЕ/мл (чувствительность 70 %, специфичность 71 %). Повышенный пролактин оказался статистически значимым фактором риска отсутствия достижения ремиссии заболевания.

Показатель ТТГ в исследовании проявлял схожие качества и обладал умеренной прогностической ценностью: AUC=0,69 (95 % ДИ: 0,56–0,82), $p=0,025$, точка отсечения >4,25 мкМЕ/мл (чувствительность 67 %, специфичность 71 %). Вместе с тем, показатель был статистически значим ($p < 0,05$), а его пороговое значение соответствовало стандартному верхнему пределу нормы. Однако клиницисты могли использовать данный показатель для принятия решений.

Последний из изучаемых показателей тиреоидной системы — антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ): AUC=0,68 (95 % ДИ: 0,55–0,81), $p=0,035$; точка отсечения >65 МЕ/мл

Таблица 6.

Прогностическая ценность отдельных показателей тиреоидных и гипофизарных гормонов в стадии воспринимаемого стресса (PSS), баллы

Параметр	AUC	95 % ДИ	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	p-value
ТТГ	0,69	0,56–0,82	>4,25 мкМЕ/мл	67	71	0,025
Т3 свободный	0,72	0,60–0,84	<4,45 пмоль/л	73	70	0,011
Т4 свободный	0,75	0,63–0,87	>9,8 пмоль/л	76	73	0,005
АТ-ТГ	0,68	0,55–0,81	>65 МЕ/мл	66	69	0,035
Пролактин	0,71	0,58–0,84	>650 мкМЕ/мл	70	71	0,018
ФСГ	0,66	0,53–0,79	<3,0 мМЕ/мл	64	67	0,048
ЛГ	0,63	0,50–0,76	<3,5 мМЕ/мл	61	65	0,087*
PSS	0,82	0,71–0,93	>29 баллов	81	78	0,001

(чувствительность 66 %, специфичность 69 %) также, как и ТТГ, показывал умеренную прогностическую способность. При этом высокий уровень антител указывал на наличие активного аутоиммунного процесса и ухудшения прогноза течения болезни.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) показал скромные результаты и минимальное прогностическое значение: AUC=0,66 (95 % ДИ: 0,53–0,79), p=0,048, точка отсечения <3,0 мМЕ/мл (чувствительность 64 %, специфичность 67 %). Лютеинизирующий гормон (ЛГ) стал наиболее слабым индикатором среди исследованных: AUC=0,63 (95 % ДИ: 0,50–0,76), p=0,087, точка отсечения <3,5 мМЕ/мл (чувствительность 61 %, специфичность 65 %) Соответственно, ФСГ не мог считаться надежным прогностическим маркером.

Основываясь на полученных результатах, была составлена рейтинговая прогностическая значимость рассматриваемых маркеров (табл. 7).

Таблица 7.

Рейтинг прогностической значимости PSS, гипофизарных и тиреоидных гормонов

Ранг	Параметр	AUC	Клиническая значимость
1	PSS баллы	0,82	Очень высокая
2	Т4 свободный	0,75	Высокая
3	Т3 свободный	0,72	Высокая
4	Пролактин	0,71	Средняя
5	ТТГ	0,69	Средняя
6	АТ-ТПО	0,68	Средняя
7	ФСГ	0,66	Умеренная
8	ЛГ	0,63	Низкая

Применительно к клинической практике можно говорить о том, что наиболее важными показателями, влияющими на прогноз выздоровления у пациенток со стресс-зависимой ФА являлись PSS и свободные тиреоидные гормоны (тироксин и трийодтиронин). Этот факт обязательно нужно учитывать при обосновании лечения и прогноза заболевания. К второстепенным, но значимым индикаторам, можно отнести пролактин, ТТГ и АТ-ТГ. Их также стоит учитывать при выборе объема и продолжительности терапии. Относительно ФСГ и ЛГ необходимо отметить, что их значимость в плане прогноза восстановления самостоятельного овуляторного цикла после проведенного лечения весьма ограничена. Следовательно, использовать их для построения прогноза необоснованно.

Далее была дана оценка комбинированным прогностическим моделям исхода болезни, включающих показатели PSS и другие важные маркеры прогноза излеченности пациенток (табл. 8).

Анализ комбинированных прогностических моделей, представленных в таблице, продемонстрировал высокую эффективность использования комплексных критериев для оценки вероятности выздоровления пациенток с хронической ФА. Наиболее информативной оказалась комбинация трёх показателей: уровня психологического напряжения (PSS), концентрации свободного тироксина и содержания пролактина. В отношении комбинации PSS + Т4 св. отмечена высокая прогностическая сила, баланс между чувствительностью и специфичностью и, как преимущество, эта модель была более проста в использовании по сравнению с полной моделью. Что касается модели PSS + пролактин (AUC = 0,83; точность = 81 %; чувствительность = 82 %, специфичность = 80 %), то она продемонстрировала сопоставимую ценность с моделью PSS + Т4 св., дополнительно подчеркивая значимость взаимосвязи уровня стресса и эндокринной регуляцией репродуктивной оси.

Таблица 8.

Комбинированные прогностические математические модели

Модель	AUC	Точность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Формула расчета вероятности
PSS + T4 св.	0,84	82	83	81	Вероятность=1/ (1+ e ^{-(1,5-0,06×PSS+0,15×T4св)})
PSS + пролактин	0,83	81	82	80	Вероятность=1/ (1+e ^{-(1,8-0,07×PSS — 0,002×пролактин)})
Все значимые параметры	0,87	85	86	84	Вероятность=1/ (1+e ^{-(2,1-0,05×PSS + 0,12×T4св— 0,0018×пролактин)})

Таким образом, представленные комбинированные модели превосходят одиночные отдельные параметры по предсказательной способности (AUC 0,84-0,87 против 0,63–0,82 для отдельных параметров). Постоянным элементом всех успешных вариантов оказался PSS, подтверждающий критическую роль стрессового фактора. Оптимальной признана полная трёхфазная модель, однако упрощенные двухпараметрические версии также демонстрировали высокую эффективность прогноза излеченности.

На основании проведённого анализа в клинической практике рекомендовано использовать модель PSS + T4 св. как оптимальное сочетание точности прогноза и практичности применения.

Полученные в ходе работы результаты были использованы для формирования рекомендаций относительно стратегии терапии женщин со стресс-ассоциированной ФА (табл. 9).

Таблица 9.

Клинический прогноз и интерпретация пороговых значений PSS, гипофизарных и тиреоидных гормонов у женщин с ФА

Параметр	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз	Клиническая интерпретация
PSS	<29 баллов	≥29 баллов	Низкий / высокий уровень стресса
T4 свободный	≥9,8 пмоль/л	<9,8 пмоль/л	Нормальный / сниженный тиреоидный статус
T3 свободный	≥4,45 пмоль/л	<4,45 пмоль/л	Адекватная периферическая конверсия
Пролактин	<650 мкМЕ/мл	≥650 мкМЕ/мл	Отсутствие гиперпролактинемии
ТТГ	<4,25 мкМЕ/л	≥4,25 мкМЕ/л	Эутиреоидное состояние

Данные в таблице показали, что положительный исход восстановления овуляторного менструального цикла у пациенток с хронической ФА, обусловленной

стрессовыми факторами, непосредственно зависит от нормального функционирования щитовидной железы (уровни ТТГ <4,25 мкМЕ/л, T4 св. ≥9,8 пмоль/л и T3 св. ≥4,45 пмоль/л), отсутствия гиперпролактинемии (пролактин <650 мкМЕ/мл) и умеренного уровня психоэмоционального напряжения (PSS <29 баллов). Указанные параметры целесообразно считать целевыми значениями для улучшения перспектив нормализации репродуктивной функции пациенток.

Также в исследовании были выделены группы риска относительно вероятности излечения, сформированные на основе показателей, обладающих прогностической значимостью (табл. 10).

В результате исследования была разработана и валидизирована **двухуровневая система стратификации прогноза** для пациенток со стресс-ассоциированной функциональной ановуляцией, основанная на комбинации взаимодополняющих биомаркеров:

- Базовая модель:** включает показатели уровня стресса (шкала PSS), свободного тироксина (T4 св.) и пролактина, доказала свою эффективность для первичного скрининга и рутинного клинического применения, позволяет оперативно оценить состояние ключевых регулирующих систем организма.
- Углубленная модель:** сосредоточена на уровне стресса (PSS) и интегральном показателе нейростероидного баланса — соотношении ДГЭА и кортизола. Данное соотношение является надежным маркером аллостатической нагрузки:
 - высокое соотношение (>30) свидетельствует о сохранных адаптационных резервах и является положительным прогностическим фактором.
 - низкое соотношение (<20) свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов и доминирование негативных эффектов кортизола, что ассоциировано со значительным снижением вероятности успешного восстановления репродуктивной функции.

Таблица 10.

Стратификация риска по вероятности излечения женщин с ФА

Группа риска	Вероятность излечения, %	Ключевые критерии			
		PSS, баллы	T4 св., пмоль/л	Пролактин, мкМЕ/мл	ДГЭА-С/К, дополнительный маркер
Низкий риск	85–90	<26	≥10,0	<600	>30
Средний риск	55–70	26–32	9,0–10,0	600–700	20–30
Высокий риск	20–35	>32	<9,0	>700	<20

Для формирования наиболее точного и персонализированного прогноза, особенно у сложных пациенток, рекомендовано совместное использование обеих моделей. Совпадение результатов стратификации по двум независимым моделям значительно повышает надежность

прогноза и четко определяет группу пациенток, нуждающихся в максимально интенсивной и комплексной терапии, направленной одновременно на коррекцию гормонального фона и управление стрессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колода, Ю.А. Найти иголку в стоге сена. Дифференциальная диагностика дисфункции яичников: информ. бюллетень / Ю.А. Колода; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Status Praesens. 2021. — 20 с. URL: <https://praesens.ru/files/2021/web/disfunkciya.pdf>
2. Андреева, Е.Н. Этиологические и патогенетические факторы дисфункции яичников у женщин репродуктивного периода / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. — 2020. — № 6. — С. 34–43. DOI: 10.17116/repro20202606134
3. Gordon, C.M. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / C.M. Gordon, K.E. Ackerman, S.L. Berga et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2017. — Vol. 102, No. 5. — P. 1413–1439. — DOI: 10.1210/jc.2017-00131
4. Горбатенко, Н.В. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин / Н.В. Горбатенко, В.Ф. Беженарь, М.Б. Фишман // Ожирение и метаболизм. — 2017. — № 1. — С. 3–8. — DOI: 10.14341/omet201713-8
5. Киракосян, Е.В. Поиск причин формирования нарушений репродуктивной системы: обзор научных исследований / Е.В. Киракосян, Т.А. Назаренко, С.В. Павлович // Акушерство и гинекология. — 2021. — № 11. — С. 18–25. — DOI: 10.18565/aig.2021.11.18-25
6. Грехов, Р.А. Репродуктивное здоровье больных ревматоидным артритом / Р.А. Грехов, Н.И. Емельянов // Современные проблемы науки и образования. — 2024. — № 1. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33183>. — DOI: 10.17513/spno.33183
7. Ахундова, Н.Э. Патогенез, клинические проявления, диагностика гипергонадотропного гипогонадизма у женщин с гиперандрогенией в репродуктивном периоде / Н.Э. Ахундова, Э.М. Алиева, Р.М. Мамедгасанов // Клиническая медицина. — 2017. — Т. 95, № 12. — С. 1101–1105. — DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1101-1105
8. Ferdousi, M. Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system / M. Ferdousi, D. P. Finn // Prog Brain Res. — 2018. — Vol. 239. — P. 121–177. — DOI: 10.1016/bs.pbr.2018.07.002
9. Brown, E. Psychological, hormonal, and weight problems in functional amenorrhea / E. Brown, J. Bain, P. Lerner, D. Shaul // Can J Psychiatry. — 1983. — Vol. 28, No. 8. — P. 624–628. — DOI: 10.1177/070674378302800806
10. De Kri, K. Sex steroid metabolism and menstrual cycle disorders in exercising women. Review / K. De Kri // Sports Medicine. — 1998. — Vol. 25, No. 6. — P. 369–406. — DOI: 10.2165/00007256
11. Channon, S. A controlled trial of cognitive-behavioral and behavioral therapy for anorexia nervosa / S. Channon, P. de Silva, D. Немсли, R. Perkins // Behav Res Ther. — 1989. — Vol. 27, No. 5. — P. 529–535. — DOI: 10.1016/0005-7967(89)90087-9
12. Дели, А.Д. Психогенные стресс-зависимые факторы и механизмы формирования нарушений менструальной функции / А.Д. Дели, А.Э. Каспарова, О.Г. Литовченко, В.С. Шелудько // Вестник СурГУ. Медицина. — 2023. — № 1. — С. 64–73. — DOI: 10.35266/2304-9448-2023-1-64-73
13. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «Аменорея и олигоменорея» (утв. Минздравом России, 2024 г.) — URL: <https://rpc.karelia.ru/wp-content/uploads/2025/01/KP-Аменорея-и-олигоменорея.pdf>
14. Iwasa, T. Effects of low energy availability on reproductive functions and their underlying neuroendocrine mechanisms / T. Iwasa, T. Matsuzaki, K. Yano et al. // J. Clin. Med. — 2018. — Vol. 7, no. 7. — Art. No. 166. — DOI: 10.3390/jcm7070166
15. Tong, E.P. Diabetes: Metabolic and Reproductive Impairment in Women / E.P. Tong, E. Codner, J.S.E. Lavigne, H. Tide // Lancet Diabetes Endocrinol. — 2020. — Vol. 8, no. 2. — P. 134–149. — DOI: 10.35266/2304-9448-2023-1-64-73
16. Palomba, S. Lifestyle and fertility: Impact of stress and quality of life on female fertility / S. Palomba, G. Daolio, S. Romeo // Reprod Biol Endocrinol. — 2018. — Vol. 16. — Art. No. 113. — DOI: 10.1186/s12958-018-0434-y
17. Loktionova, A.S. Etiopathogenetic aspects of central (hypogonadotropic) hypogonadism in females / A.S. Loktionova, I.A. Ilovayskaya // Medical Herald of the South of Russia. — 2019. — Vol. 10, No. 4. — P. 15–27. — DOI: 10.21886/2219-8713-2019-10-4-15-27
18. Zhang, C.-m. Reproductive Outcome in Women with Hypogonadotropic Hypogonadism in IVF / C.-m. Zhang, H. Zhang, R. Yang et al. // Frontiers in Endocrinology. — 2022. — Vol. 13. — Art. No. 850126. — DOI: 10.3389/fendo.2022.850126

19. Зекцер, В.Ю. Нарушения липидного спектра и их коррекция у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом / В.Ю. Зекцер, И.А. Иловайская, Е.Ю. Донима и др. // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 3. — С. 25–27. — DOI: 10.14341/2071-8713-5260
20. Абабков, В.А. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10» / В.А. Абабков, К. Барышникова, О.В. Воронцова-Венгер и др. // Вестник СПбГУ. Серия 16: Психология. Педагогика. — 2016. — № 2. — С. 6–14. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/validatsiya-russkoyazychnoy-versii-oprosnika-shkala-vospriimaemogo-stressa-10/viewer>.
21. Осадчая, Е.И. Результаты эффективности лечения женщин с функциональным, вторичным гипогонадотропным гипогонадизмом на основе анализа биомаркеров стресса / Е.И. Осадчая, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова // Разработка и применение наукоемких технологий в интересах модернизации современного общества. — Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. — С. 147–150.
22. Осадчая, Е.И. Результаты анамнестических данных антрометрии, перенесенной гинекологической и соматической патологии после лечения женщин с ГГ / Е.И. Осадчая, Л.С. Целкович, О.А. Ильченко // Разработка и применение наукоемких технологий в интересах модернизации современного общества. — Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. — С. 151–156.

© Осадчая Евгения Игоревна (japen4ela@gmail.com); Целкович Людмила Савельевна (samaraobsgyn2@yandex.ru); Балтер Регина Борисовна (regina.balter@yandex.ru); Иванова Татьяна Владимировна (t.v.ivanova@samsmu.ru); Котельников Виталий Владимирович (uzi_ipo@samsmu.ru); Ильченко Олеся Андреевна (olesay.ilchenko@gmail.com)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»