На правах рукописи

Осадчая Евгения Игоревна

СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АНОВУЛЯЦИЕЙ

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара – 2026

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Балтер Регина Борисовна**

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ИХ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, президент Некоммерческого общества «Международная ассоциация гинекологов, эндокринологов и терапевтов», г. Москва;

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «___»_____2026 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165«б»).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (https://samsmu.ru/scientists/science/referats/2026/) ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____2026 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Увеличение информационной нагрузки и изменение образа жизни представителей последних поколений оказывает существенное влияние на функционирование репродуктивной системы. Помимо социальных и экономических изменений в обществе огромное значение имеют изменения состояния здоровья женщин и отсроченное деторождение [Londero A.P., Rossetti E. et al., 2020; Göttmark F., Andersson M., 2020 и др.].

Несмотря на проведение масштабных междисциплинарных исследований и появление новых сведений о женской фертильности [Li Piani L., Vigano P. et al., 2023], персональном биологическом возрасте, определяемом по показателям овариального резерва [Ryan K.P., Hayes M.G. et al., 2018; Simpson D.J. and Chandra T., 2021 и др.], многие аспекты темы регуляции функции яичников недостаточно освещены. При наличии в научном сообществе определенных представлений о влиянии стресса на фертильность остаются дискуссионными вопросы о том, какой именно стресс, через какие механизмы и как именно влияет на репродуктивную функцию. Открыт вопрос о том, как эффективно исправить ситуацию и какими мерами можно восстановить фертильность у конкретной женщины.

В связи с изложенным настоящее исследование является актуальным, а решение поставленных в нем задач позволит дополнить представления о влиянии стресса на репродуктивную систему и более точно прогнозировать возможность коррекции выявленных нарушений на современном этапе развития медицины.

Степень разработанности темы исследования. В 2018 году Palomba S., Daolio G., Romeo S. et al. представили подробный обзор литературы о влиянии стресса на женскую фертильность. Авторами были собраны все опубликованные до 2017 года сведения, в которых обсуждалась взаимосвязь между стрессом, качеством жизни и женским бесплодием. Они отмечали, что в большинстве исследований акцент делается на стресс, вызванный уже имеющимся нарушением репродуктивной функции – бесплодием или невынашиванием беременности, в то время как стресс в качестве фактора, приводящего к патологическим нарушениям репродуктивной системы, рас-

сматривается лишь в единичных работах, а полученные результаты весьма противоречивы.

В ряде работ указывалось, что влияние стресса на менструальную функцию осуществляется посредством механизма развития гиперпролактинемии, требующей медикаментозной коррекции [Филиппов Г.Г., Кузнецов И.В. и соавт., 2017; Горелышев А., Кузнецова И., 2015 и др.]. В более поздних публикациях имеются сведения о таких причинах нарушения овуляции, как дисфункция гипоталамуса на фоне стресса, метаболические нарушения и др. [Дели А.Д., Каспарова А.Э. и соавт., 2023; Бондаренко К.Р., Казанцева В.Д., Доброхотова Ю.Э., 2022 и др.].

Несмотря на активное обсуждение в литературе общих вопросов влияния хронического стресса на патогенез расстройств гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, методы дифференциальной диагностики стрессового влияния на характер менструальной функции не описаны, а конкретные рекомендации по восстановлению нормального менструального цикла в имеющихся клинических рекомендациях отсутствуют. Таким образом, вопросы, касающиеся диагностики, профилактики и вариантов лечения функциональной хронической ановуляции (ХА), возникшей у женщин с сохраненным ритмом менструаций на фоне длительного стресса, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – оптимизация мер профилактики и разработка алгоритма восстановления овуляторного менструального цикла у женщин со стресс-ассоциированной функциональной хронической ановуляцией.

Задачи исследования:

1. Выделить диагностические критерии хронической ановуляции, ассоциированной с длительным стрессом.
2. Оценить уровень хронического стресса по шкале PSS в сравнивае-мых группах.
3. Провести объективный анализ традиционных биомаркеров у женщин со средним уровнем хронического стресса (кортизол, ДГЭА в слюне), вошедших в группы сравнения.
4. Определить изменения уровня тиреоидных и гипофизарных гормонов у женщин со стресс-ассоциированной ХА.

5. Оценить эффективность комплексного лечения женщин с ХА, ассоциированной с длительным стрессом.

6. Определить прогностические критерии успешности лечения пациенток в зависимости от уровня надпочечниковых, тиреоидных и гипофизарных гормонов и баллов по шкале PSS.

7. Научно обосновать алгоритм спонтанного восстановления овуляторного менструального цикла у женщин с ХА.

Научная новизна исследования. Настоящее исследование дополняет представления о влиянии длительного стресса на регуляцию менструального цикла и овуляцию. Впервые установлено, что стадии стресса, оцениваемые по шкале воспринимаемого стресса PSS и подтвержденные динамикой уровня кортизола и содержания ДГЭА в слюне, не имеют прямой корреляции с яичниковой регуляцией. При прогнозировании эффективности проводимого лечения и возможности восстановления овуляции у женщин с ХА наиболее информативным является соотношение ДГЭА/кортизол.

Выявлено, что определение уровня кортизола в крови менее эффективно в плане диагностики и прогнозирования нарушений гипофизарно-яичниковой регуляции. Более значимо изменение концентрации кортизола в слюне в течение суток. Впервые установлено: десинхронизация выработки кортизола в течение суток вызывает повышение уровня пролактина (макропролактина) и ТТГ в крови, что тоже требует медикаментозной коррекции для восстановления двухфазного менструального цикла. Показано, что наиболее эффективным маркером прогнозирования успешности восстановления репродуктивной оси до проведения терапии является исходная комбинация «показатели по шкале PSS + содержание Т4 (свободного) + содержание пролактина + соотношение ДГЭА/кортизол (или ДГЭА-С/кортизол)».

Теоретическая и практическая значимость исследования. Для пациенток с ХА, ассоциированной с длительным стрессом, разработан и внедрен диагностический алгоритм, включающий определение маркеров ановуляции при ультразвуковом исследовании, тесты функциональной диагностики, психологическое тестирование, оценку гормонального статуса.

Предложены базовая и альтернативная модели оценки вероятности излечения пациенток на диагностическом этапе, а также схемы восстановления овулятор-

ного менструального цикла, включающие психологическую и фармакологическую коррекцию нарушений.

Разработана программа ЭВМ, позволяющая прогнозировать успешность восстановления репродуктивной функции в зависимости от гормонального профиля при хроническом стрессе до начала терапии.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных по проблеме диагностики и развития ХА, ее коррекции у женщин с сохраненным ритмом менструаций.

Выполнено психологическое тестирование с использованием шкалы воспроизводимого стресса (PSS), проведены ультразвуковое, биохимическое, гормональное и медико-статистическое исследования, а также исследование биомаркеров хронического стресса (суточная динамика содержания кортизола и ДГЭА-С в слюне, пролактина, ТТГ, ФСГ и ЛГ в венозной крови). При выявлении изменений в содержании ТТГ или пролактина проводилось дополнительное обследование на содержание тиреоидных гормонов и исключалась пролактинома (МРТ гипофиза).

Положения, выносимые на защиту:

1. Развитие хронической функциональной ановуляции у женщин на фоне длительного стресса обусловлено не только абсолютными уровнями гормонов, но и истощением адаптационных резервов организма, что объективно подтверждается статистически значимым снижением интегрального показателя – соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови (< 20) – и нарушением циркадного ритма секреции кортизола в слюне.

2. Эффективность восстановления овуляторной функции у женщин со стресс-индуцированной ХА определяется не только назначением заместительной гормональной терапии, но и обязательным включением в лечебный комплекс мероприятий, направленных на снижение аллостатической нагрузки (когнитивно-поведенческая терапия, модификация образа жизни, коррекция микронутриентного дефицита), что подтверждается восстановлением циркадного ритма кортизола и повышением адаптационного индекса (ДГЭА-С/кортизол) в группе с положительным ответом на лечение.

3. Высокой прогностической значимостью в отношении восстановления овуляторного менструального цикла обладает комбинированная оценка уровня

воспринимаемого стресса (PSS < 29 баллов) и соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови (≥ 25), которая позволяет с точностью до 85 % (AUC = 0,85) стратифицировать пациенток по вероятности положительного ответа на терапию и оптимизировать лечебную тактику.

4. Функциональное состояние щитовидной железы является критически важным прогностическим фактором эффективности терапии стресс-ассоциированной ФА: снижение уровня свободного тироксина (Т4 св. ≤ 9,8 пмоль/л) и свободного трийодтиронина (Т3 св. < 4,45 пмоль/л) ассоциируется с неблагоприятным исходом и обладает самостоятельной прогностической ценностью (AUC = 0,75 и 0,72 соответственно). Значимость данного фактора является более высокой, чем значимость показателей гонадотропной функции гипофиза.

Личный вклад автора.

Осадчей Евгенией Игоревной проведен сбора архивного материала, ретроспективного обследования 114 и лечения 54 женщин из них, с хронической функциональной ановуляцией. У всех женщин собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете, проведены необходимые для выполнения работы исследования, в том числе психологическое тестирование, лабораторные и ультразвуковые исследования. Все обследования проведены непосредственно автором, либо при его активном участии. Диссертант лично выполнила статистическую обработку полученных данных, анализ результатов исследования, подготовку статей к публикации, написание глав диссертационной работы. Осадчая Евгения Игоревна лично участвовала в апробации результатов исследования.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов обусловлена использованием достаточного числа современных методов, применением критериев доказательной медицины и экспертизой первичной документации, оформлявшейся на всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межкафедральном совещании с участием кафедр ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ, акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ, акушерства и гинекологии Института клинической медицины ФГБОУ ВО СамГМУ.

Сообщения по теме диссертации были представлены автором на конференциях, посвященных актуальным проблемам гинекологии, ультразвуковой и функциональной диагностики: международных научно-практических конференциях «Цифровизация: новые тренды и опыт внедрения» (г. Уфа, 1 июля 2025 г.), «Междисциплинарные подходы в современной науке: вызовы, достижения и перспективы» (г. Уфа, 5 декабря 2025 г.), «Разработка и применение наукоемких технологий в интересах модернизации современного общества» (г. Уфа, 1 декабря 2025 г.).

Работа апробирована на межкафедральном заседании кафедры ультразвуковой диагностики, акушерства и гинекологии Института клинической медицины, кафедры акушерства и гинекологии ИПО с участием специалистов МЦ «Династия», областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, а также врачей лечебно-профилактических учреждений г. Самары.

Внедрение результатов исследования. Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также в лечебно-диагностической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «МЦ Династия», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника №3», Многопрофильной клинике Постникова ООО «Центр комплексной стоматологии».

Связь исследования с планом основных научно-исследовательских работ университета по акушерству и гинекологии. Диссертационная работа соответствует инициативному плану НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной теме кафедры ультразвуковой диагностики ИПО и новой теме («Формирование и пренатальная УЗИ-диагностика нарушений репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиции инновационных подходов к факторам риска до, во время беременности и послеродового периода, а также внутриутробного состояния плода и новорожденного. Новые медико-организационные технологии профилактики и лечения», регистрационный номер 121051700031-9).

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3 (Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний) и 4 (Разработка и со-

вершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликованы 11 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, включенных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций. Создана программа ЭВМ – «Программа по выявлению особенностей ведения женщин с мультифолликулярными яичниками для реализации репродуктивной функции» (свидетельство о государственной регистрации № 2025668165 от 11.07.2025), представляющая собой алгоритм дифференциальной диагностики хронической функциональной ановуляции, обусловленной влиянием длительного стресса, а также прогнозирования восстановления нормального менструального цикла после лечения пациенток с такой патологией. Данные, полученные в результате применения программы, служат основой для выбора ВРТ в случае неблагоприятного прогноза восстановления овуляторного менструального цикла.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа представлена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, в том числе 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив развития темы, списка литературы и приложений. Диссертация содержит 29 таблиц и 9 рисунков. Список литературы включает 200 источников, из них 68 отечественных и 132 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для проведения настоящего исследования использовались материалы Многопрофильной клинике Постникова ООО «Центр комплексной стоматологии», ГБУЗ «МЦ Династия», ГБУЗ СО СГП№ 3 г. Самары. В период с 2020 по 2025 год были обследованы и пролечены 114 женщин репродуктивного возраста, обратившихся за медицинской помощью с жалобами на нарушение менструального цикла или включенных в исследование после медицинского осмотра, включающего УЗИ органов малого маза. Женщины были разделены на 2 группы. Первую (основную) группу составили 54 пациентки, у которых на момент обследования имелись жалобы на нарушения менструального цикла и отсутствие беременности без использования контрацепции в течение последнего кален-

дарного года. В контрольную группу вошли 60 здоровых женщин репродуктивного возраста с сохраненным двухфазным менструальным циклом.

Критерии включения в группы сравнения: возраст от 18 до 40 лет, отсутствие морфологических препятствий для наступления беременности, исключение мужского и иммунологического фактора бесплодия, отсутствие хронических соматических заболеваний, препятствующих вынашиванию беременности.

Критерии исключения из групп сравнения: возраст старше 40 или моложе 18 лет, установленные причины бесплодия, обусловленные морфологическими, иммунологическими или мужскими факторами, наличие соматической патологии, препятствующей вынашиванию беременности, аменорея.

Поскольку ХА является диагнозом исключения, всем женщинам до включения в настоящее исследование проводилось общеклиническое обследование в поликлинических условиях. У всех женщин основной группы были исключены другие причины нарушения овуляции и патологии репродуктивной оси.

Исследование проводилось в 3 этапа. На первом этапе все женщины в дополнение к выполненным анализам сдавали слюну для определения содержания кортизола и ДГЭА в течение суток и обследовались на предмет наличия хронического стресса, степень выраженности которого оценивалась с использованием адаптированной «шкалы воспринимаемого стресса». В процессе уточнения диагноза и оценки психологического состояния рассматривались результаты PdG-тестов, анализировались данные о содержании гипофизарных и яичниковых гормонов в крови, а также показатели УЗИ органов малого таза.

На втором этапе после установления диагноза каждой пациентке в зависимости от степени выраженности патологических изменений подбиралась персонифицированная терапия, включающая психологическую коррекцию, модификацию образа жизни, диету и препараты заместительной гормональной терапии (при наличии показаний). После 6 месяцев лечения проводилось повторное исследование гормонального фона, определялась динамика содержания кортизола и ДГЭА в слюне и крови, оценивалось психологическое состояние пациентки по «шкале воспроизводимого стресса».

На третьем (завершающем) этапе проводился анализ полученных результатов, оценивалась эффективность терапии, осуществлялись разработка и внедрение

алгоритма обследования и лечения женщин с функциональной ХА, происходило формирование программ ведения женщин с ХА для практического здравоохранения.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось всем женщинам перед включением в группы дважды с интервалом в 2 недели, а также в динамике лечения (1 раз в месяц, всего трижды) и через 3 месяца после восстановления репродуктивной оси на 5–7 и 21–23 день цикла. Использовались ультразвуковые сканеры Voluson E10 и PHILIPS HD 15. Всего было выполнено 456 ультразвуковых исследований.

Содержание гормонов в крови определялось методом твёрдофазного хемилюминесцентного иммуноанализа в лабораториях г. Самары («Инвитро», «Наука», «Гемотест», «Скайлаб»). Забор венозной крови осуществлялся на 2–5 день менструального кровотечения.

Все полученные в результате обследования женщин данные объединялись и обрабатывались при помощи программы медицинской статистики MedCalc (версия 15.2) и стандартных формул в Excel. Для сравнения количественных показателей применялся критерий Манна – Уитни (U), для сравнения качественных показателей – критерий χ^2 Пирсона для произвольных таблиц. Для оценки факторов риска использовался метод отношения шансов с 95 % ДИ. Связи между выделенными признаками рассчитывали и оценивали посредством корреляционного анализа Спирмена. Предсказательная ценность маркеров стресса в прогнозировании развития вторичной ФА и оценке эффективности проводимого лечения определялась при помощи ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении *сопутствующей гинекологической патологии*, которая могла влиять на характер менструального цикла, отмечалось, что только по таким показателям, как спайки малого таза (лидировала основная группа женщин) ($\chi^2 = 4{,}930$; $p = 0{,}027$) и синдром предменструального напряжения (больше в контрольной группе) была получена статистически значимая разница ($\chi^2 = 33{,}868$; $p < 0{,}0001$). По остальным нозологическим формам статистически значимых различий выявлено не было. Наличие СПМН косвенно свидетельствует о наличии овуляторных циклов, которые отсутствовали у пациенток основной группы.

При рассмотрении структуры *сопутствующей соматической патологии* отмечалось, что в основной группе статистически значимо чаще регистрировались заболевания нервной системы ($\chi^2 = 11,03$; $p < 0,001$), доброкачественные новообразования молочных желез (преимущественно фиброзно-кистозная мастопатия) ($\chi^2 = 13,037$; $p < 0,001$), заболевания кожи ($\chi^2 = 4,983$; $p = 0,026$), гипотиреоз ($\chi^2 = 8,577$; $p = 0,004$). Все перечисленные заболевания имели доказанную непосредственную связь с воздействием на организм хронического стресса.

Результаты обследования с использованием модифицированной «шкалы воспринимаемого стресса-10» показали, что в основной группе уровень стресса оценивался в 32 [28–35] балла, в группе сравнения – в 18,5 [14,7–24] балла ($U = 73,00$; $Z = -8,788$; $p < 0,001$). В основной группе женщин с низким уровнем стресса не было, стресс средней степени определялся у 9,3 % женщин, у остальных уровень стресса квалифицировали как высокий. В контрольной группе не регистрировался высокий уровень стресса, умеренный стресс отмечался у 18,3 % женщин, у остальных уровень стресса был низким ($\chi^2 = 77,345$; $p < 0,001$).

Анализ динамики выделения **в слюне** надпочечниковых гормонов как доказанных маркеров стресса показал значимые различия по содержанию кортизола практически во всех пробах. Что касается ДГЭА, то статистически значимо выше показатели основной группы были в 7–9 ч утра: в основной группе 302,4 [220,8–366,9] пг/мл, в контрольной – 202,65 [88,6–416,25] пг/мл, $p = 0,0685$, а также в полдень: 298,02 [198,9–419,9] и 205,35 [114,65–413,9] соответственно, $p = 0,0297$.

Динамика содержания гормона в течение суток значительно отличалась у женщин с ХА и без этого диагноза. В обеих группах наибольшее значение кортизола фиксировалось в первые часы после пробуждения, но если в контрольной группе в 11–13 ч уровень кортизола снижался почти в 3 раза и составлял 1,83 [1,05–2,46] нг/мл, то в основной группе этот показатель оставался практически без изменений и только к 15–17 ч снижался до 4,53 [3,89–5,19] нг/мл. Показатели содержания кортизола у женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса в основной группе оказались почти в 3 раза выше, чем в контрольной.

По содержанию кортизола в **крови** статистически значимых различий в группах получено не было. С ДГЭА-С ситуация была совершенно иной. Несмотря на то, что показатели содержания ДГЭА-С в крови не выходили за рамки референсных лабораторных значений, в основной группе его содержание составляло 5200 [7200–

9100] нмоль/л, в контрольной – 8300 [7200–9700] нмоль/л, $p < 0,001$, что указывало на статистически значимые различия. Заслуживало внимания соотношение ДГЭА-С/кортизол в крови, которое составило в основной группе 19,88 [14,61–33,78], а в контрольной – 30,48 [21,41–38,14], $p < 0,001$. Результаты исследования подтверждают, что определение содержания кортизола важно в диагностике стрессового ответа женского организма, в то время как определение ДГЭА необходимо для оценки адаптационного потенциала организма. Соотношение ДГЭА-С/кортизол может использоваться для прогнозирования клинического влияния стресса на развитие ХА.

Для обоснования лечения и верификации ановуляции выполнялись PdG-тесты, скрининговое УЗИ и оценивался уровень АМГ как показателя овариального резерва всех женщин. Согласно данным УЗИ (рис. 1) объем яичников и величина М-эхо в основной группе до лечения были статистически достоверно ниже, чем в контрольной: объем яичников составлял 3,68 [2,89–4,39] $см^3$ против 6,0 [3,83–7,89] $см^3$ ($p < 0,0001$); М-эхо – 3,22 [2,88–3,63] мм против 6,01 [5,68–6,58] мм соответственно ($p < 0,0001$). Малые объем яичников и величина М-эхо косвенно свидетельствуют о недостаточности функции яичников, что подтверждалось тестами функциональной диагностики: в 100 % случаев у женщин основной группы была выявлена ановуляция на фоне эстрогеновой недостаточности.

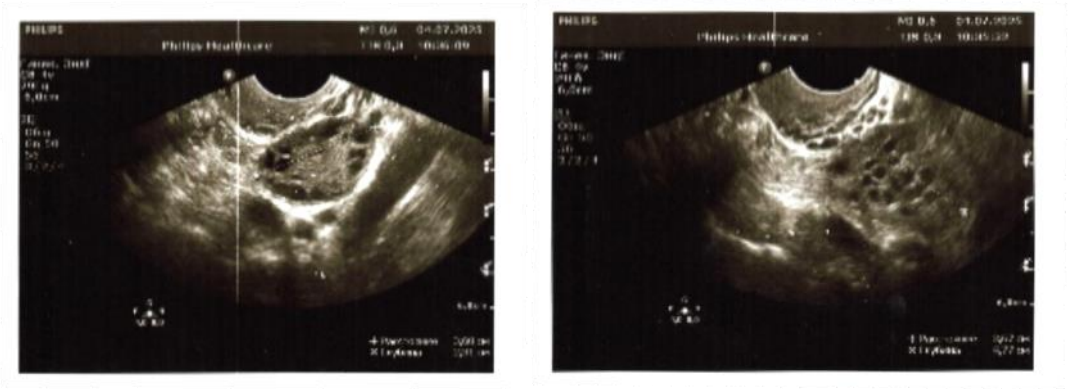


Рисунок 1 – Мультифолликулярные яичники, доминантный фолликул на 14-й день менструального цикла отсутствует. Пациентка Н., собственное наблюдение

При этом овариальный резерв у всех женщин в обеих группах был сохранен и, несмотря на статистически значимо более низкий уровень АМГ в основной группе, показатели соответствовали норме для определенного репродуктивного

периода, что дополнительно подтверждало гипофизарное происхождение яичниковой недостаточности.

После установления диагноза и оценки уровня воспринимаемого стресса по шкале PSS все женщины основной группы были проконсультированы психологом, каждой из них была назначена персонифицированная терапия, которая включала когнитивно-поведенческую терапию, терапию принятия и ответственности, модификацию образа жизни с ограничением в рационе питания кофеина и алкоголя. Параллельно проводилось лечение ХА, которое включало двухфазные препараты заместительной терапии, содержащие 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона или 2 мг эстрадиола валерата и гестагеновый компонент, подбиравшийся индивидуально: 0,5 мг норгестрела, или 1 мг ципротерона ацетата, или 0,15 мг левоноргестрела. Продолжительность лечения составляла 6 месяцев, после чего проводилось повторное обследование. Регулярный менструальный цикл был восстановлен у всех пациенток в течение 2-х месяцев. В основной группе за полгода лечения удалось добиться восстановления овуляторного менструального цикла только у 61,1 % пациенток (33 женщины).

Медианные значения размеров яичников и величина М-эхо после лечения женщин в основной группе приблизились к аналогичным показателям в контрольной группе. Кроме того, значительно улучшилась ситуация по результатам тестов функциональной диагностики: 8 [6–8] баллов и 10 [10–11] баллов соответственно. Однако по результатам тестов даже после 6-месячной терапии в группах была отмечена статистически значимая разница ($p < 0,0001$).

У женщин основной группы с ановуляторными циклами после проведенного лечения концентрация практически всех фракций кортизола была статистически значимо выше, чем у женщин с восстановленной овуляцией, а показатели содержания в крови тиреоидных и гипофизарных гормонов находились в пределах нормы. Несмотря на восстановление тиреоидной оси и содержания гонадотропных гормонов, восстановления спонтанных овуляторных циклов у 38,9 % пациенток основной группы не произошло, что требовало продолжения лечения, дополнительных фармакологических вмешательств и использования ВРТ.

Далее проводились исследования прогностической ценности полученных до лечения результатов психологического тестирования и гормональных маркеров в отношении восстановления спонтанного овуляторного менструального цикла

у женщин со стресс-ассоциированной ХА. Наибольшей предсказательной ценностью характеризовались оценка уровня воспринимаемого стресса по шкале PSS и соотношение ДГЭА-С/кортизол. Однако интерпретации каждого из рассматриваемых показателей по отдельности было недостаточно для оценки клинически значимых порогов и формирования тактики лечения женщин с ХА, в связи с чем были выделены комбинированные прогностические модели, использующие показатели шкалы PSS вместе с маркерами хронического стресса (кортизола и ДГЭА-С).

По данным анализа был составлен рейтинг прогностической ценности компонентов стресс-реализующей системы организма (табл. 1).

Таблица 1 – **Рейтинг прогностической ценности маркеров стресса у женщин с ХА**

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

Комбинированная оценка рассматриваемых показателей существенно повышала точность прогноза (AUC = 0,85). Указанные критерии позволяют наиболее точно предсказать положительный ответ на лечение и восстановление репродуктивной функции пациенток.

Наиболее клинически значимыми маркерами при прогнозировании излечимости на этапе обследования женщин со стресс-зависимой ХА являлись показатели по шкале PSS и содержание тиреоидных гормонов (тироксин и трийодтиронин), что необходимо учитывать при обосновании лечения и прогноза. Показатели шкалы PSS являлись стабильным компонентом всех эффективных моделей, подтверждая критическую роль стрессового фактора. При этом наилучшая модель включала три значимых параметра, но модели с двумя параметрами также демонстрировали высокую эффективность при прогнозировании излечимости. Содержание Т4 свободного и Т3 свободного имело хорошую предсказательную ценность, показатели пролактина, уровень ТТГ и антител к тиреоглобулину обладали умеренной прогно-

стической ценностью, а ФСГ и ЛГ являлись наименее значимыми параметрами с низкой прогностической ценностью.

В ходе исследований были предложены две модели оценки вероятности излечимости пациенток с ХА:

1. **Основная (базовая) модель оценки вероятности излечения.**

Включала универсальные и легкоприменимые маркеры: *психологический*: уровень стресса (PSS); *тиреоидный*: уровень свободного тироксина (Т4 св.), отражающий резерв щитовидной железы; *гипофизарный*: уровень пролактина, показатель стабильности гипоталамо-гипофизарной регуляции.

Эта модель идеальна для первичной стратификации и рутинной клинической практики.

2. **Альтернативная/углубленная модель оценки вероятности излечения.**

Фокусировалась на: *психологическом маркере*: уровень стресса (шкала PSS) сохранялся как константа; *нейростероидном балансе*: соотношение ДГЭА-С/кортизол (ДГЭА-С/К).

Эта модель особенно ценна для применения у женщин с выраженными симптомами хронической усталости и истощения.

Для получения наиболее точного прогноза в отношении сложных пациенток рекомендуется использовать обе модели. Совпадение результатов по обеим моделям делает прогноз максимально надежным.

По результатам исследований был сформирован диагностический алгоритм для клинического применения у женщин со стресс-ассоциированной функциональной хронической ановуляцией, который включал:

1. Обязательную оценку уровня стресса при диагностике ХА с использованием стандартизированных шкал.

2. Исследование суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне для оценки функционального состояния стресс-реализующей системы.

3. Определение соотношения ДГЭА-С/кортизол как интегрального показателя адаптационного резерва.

4. Использование комбинированных прогностических моделей для стратификации пациенток по вероятности излечения.

5. Индивидуализацию терапии на основе комплексной оценки психологического и гормонального статуса.

Разработанный алгоритм позволяет оптимизировать лечебную тактику и получить прогноз восстановления репродуктивной функции у женщин с длительным стрессом.

ВЫВОДЫ

1. Объективными диагностическими критериями стресс-ассоциированной ХА являются десинхронизация суточной выработки надпочечниковых гормонов (кортизола и ДГЭА), низкие соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови (в группе с ФА 19,88 [14,61–33,78], в контрольной группе 30,48 [21,41–38,14], $p < 0,001$) на фоне средних или высоких показателей по шкале PSS (у женщин с ФА 32 [28–35] балла, без ХА – 18,5 [14,7–24] балла ($U = 73,00$; $Z = -8,788$; $p < 0,001$).
2. В основной группе не было женщин с низким уровнем стресса, стресс средней степени был выявлен у 9,3 % женщин, у остальных определялся высокий уровень стресса. В контрольной группе не регистрировалось женщин с высоким уровнем стресса, стресс средней степени отмечался у 18,3 % женщин, у остальных уровень стресса был низким ($\chi^2 = 77,345$; $p < 0,001$).
3. У женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS соотношение ДГЭА/кортизол в основной группе составило 12,75 [9,72–39,71], в контрольной – 48,11 [28,64–62,64], $p = 0,048$. Это подтверждает значение соотношения ДГЭА/К как маркера истощения адаптационных резервов организма у женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS.
4. У женщин с ХА уровни ТТГ и пролактина статистически значимо выше, чем в сравниваемой группе: содержание ТТГ составляло 4,36 [4,09–4,76] мкМЕ/л, в то время как в контрольной группе 1,93 [0,84–3,2] мкМЕ/л ($p < 0,0001$), содержание пролактина – 654,62 [598,87–687,13] мкМЕ/мл и 408,6 [307,5–515,0] мкМЕ/мл соответственно ($p < 0,0001$), свободного Т4 – 9,4 [9,09–

9,8] пмоль/л и 14,4 [11,27–18,5] пмоль/л соответственно (p < 0,0001). Показатель свободного Т3 не имел статистической значимости.

5. Медианные значения ФСГ в основной группе составили 2,48 [0,82–3,84] мМЕ/мл, в контрольной группе – 3,4 [1,89–4,79] мМЕ/мл (p = 0,0028), уровни ЛГ – 2,92 [1,2–4,8] мМЕ/мл и 3,8 [2,2–5,9] мМЕ/мл соответственно (p = 0,0117), что также подтверждало наличие гипофизарного звена в патогенезе ХА.
6. В основной группе у 61,1 % женщин после 6-месячного комплексного лечения восстановился спонтанный овуляторный менструальный цикл. Остальным женщинам следовало продолжить терапию.
7. Благоприятный прогноз восстановления спонтанного овуляторного менструального цикла у женщин со стресс-зависимой ХА тесно связан с нормальным функционированием щитовидной железы (уровни ТТГ < 4,25 мкМЕ/л, Т4 св. ≥ 9,8 пмоль/л и Т3 св. ≥ 4,45 пмоль/л), отсутствием гиперпролактинемии (пролактин < 650 мкМЕ/мл) и уровнем психологического стресса по шкале PSS < 29 баллов. Эти параметры можно рассматривать как «целевые значения» для повышения шансов на успешное восстановление репродуктивной функции.
8. Алгоритм ведения женщин со стресс-ассоциированной ХА предусматривает стратификацию пациенток по вероятности излечимости, позволяющую персонифицировать интенсивную комплексную терапию, направленную как на коррекцию гормонального фона, так и на управление стрессом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки степени тяжести влияния стресса на репродуктивную ось и прогнозирования истощения адаптационных резервов организма рекомендуется проводить определение суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне, а также тестирование по шкале воспринимаемого стресса PSS.
2. После установления диагноза и оценки уровня воспринимаемого стресса по шкале PSS всем женщинам рекомендуется консультация психолога для определения необходимости фармподдержки и персонифицированная терапия, которая включает когнитивно-поведенческий аспект, терапию принятия и от-

ветственности, модификацию образа жизни с ограничением в рационе питания кофеина и алкоголя.

3. Параллельно с психотерапевтической коррекцией и регуляцией образа жизни необходимо назначение двухфазных препаратов заместительной терапии, содержащих 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона или 2 мг эстрадиола валерата и гестагеновый компонент, который подбирается индивидуально: 0,5 мг норгестрела, или 1 мг ципротерона ацетата, или 0,15 мг левоноргестрела.
4. Продолжительность терапии должна составлять не менее 6 месяцев, после чего следует провести оценку результатов лечения.
5. Довольно высокую эффективность в плане прогнозирования излечимости женщин со стресс-ассоциированной ХА показывают комбинированные модели: «показатели по шкале PSS + содержание Т4 свободного» и «показатели по шкале PSS + содержание пролактина». Вместе с тем наилучшая модель включает все три значимых параметра и рекомендуется к применению.
6. Рекомендуется включать в алгоритм обследования женщин и прогнозирования результатов лечения следующие модели, включающие взаимодополняющие наборы маркеров:
   а) основная (базовая) модель оценки вероятности излечимости, использующая психологический, тиреоидный, гипофизарный маркеры;
   б) альтернативная/углубленная модель оценки вероятности излечимости, использующая психологический маркер и соотношение ДГЭА-С/кортизол (нейростероидный баланс). Эту модель рекомендуется применять для пациенток с выраженными симптомами хронической усталости и истощения организма.
7. В алгоритм диагностики стресс-ассоциированной ХА рекомендуется включать:
   а) оценку уровня стресса с использованием стандартизированных шкал;
   б) определение суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне;
   в) определение соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови;
   г) использование комбинированных прогностических моделей стратификации пациенток по вероятности излечимости.

8. Персонифицированную терапию рекомендуется основывать на комплексной оценке психологического и гормонального статуса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование может способствовать развитию нескольких направлений.

1. **Для клинической медицины**: разработка превентивных скрининговых программ для женщин из групп риска (пациентки с высокострессовыми профессиями, спортсменки, женщины с тревожными расстройствами) с использованием шкалы PSS и определения соотношения ДГЭА-С/кортизол для раннего выявления донозологических форм нарушения репродуктивной функции; изучение оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в тканях яичников и гипофиза под воздействием хронического повышения уровня кортизола; лонгитюдные исследования для оценки отдаленных последствий перенесенной стресс-индуцированной ФА на здоровье женщин в пери- и постменопаузе.

2. **Биоинженерные перспективные направления**: создание и валидация мультипараметрических математических моделей для прогнозирования индивидуального ответа организма на терапию, что позволит на этапе диагностики определять оптимальное соотношение психотерапевтической, гормональной и метаболической коррекции для каждой пациентки; разработка мобильных приложений и носимых устройств (IoT) для динамического мониторинга маркеров стресса (вариабельность сердечного ритма, уровень кортизола в слюне) в режиме реального времени в сочетании с электронным дневником PSS, что обеспечит непрерывную обратную связь и позволит своевременно корректировать терапию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Осадчая, Е.И. Сопутствующая соматическая и гинекологическая патологии как факторы риска рецидива ГЭ во время беременности / Е.И. Осадчая, Р.Б. Балтер, М.С. Подгорняя // Цифровизация: новые тренды и опыт внедрения. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. – С. 151–153.
2. Осадчая, Е.И. Состояние биомаркеров у женщин со стресс-зависимым гипогонадотропным гипогонадизмом / Е.И. Осадчая, Л.С. Целкович, О.А. Ильченко // Формирование и эволюция новой парадигмы инновационной науки в условиях современного общества. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. – С. 111–114.

3. Осадчая, Е.И. Особенности соматической и гинекологической патологии у женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом / Е.И. Осадчая, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова // Формирование и эволюция новой парадигмы инновационной науки в условиях современного общества. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. – С. 114–117.
4. Осадчая, Е.И. Результаты эффективности лечения женщин с функциональным вторичным гипогонадотропным гипогонадизмом на основе анализа биомаркеров стресса / Е.И. Осадчая, Л.С. Целкович, О.А. Ильченко // Разработка и применение наукоемких технологий в интересах модернизации современного общества. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. – С. 147–150.
5. Осадчая, Е.И. Результаты анамнестических данных антропометрии, перенесенной гинекологической и соматической патологии после лечения женщин с ГГ / Е.И. Осадчая, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова // Разработка и применение наукоемких технологий в интересах модернизации современного общества. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. – С. 151–155.
6. Осадчая, Е.И. Особенности персонифицированного подхода к терапии женщин с вторичным стресс-ассоциированным гипогонадотропным гипогонадизмом / Е.И. Осадчая, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер // Междисциплинарные подходы в современной науке: вызовы, достижения и перспективы. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. – С. 256–259.
7. Осадчая, Е.И. Значение комбинированных прогностических моделей, включающих шкалу воспринимаемого стресса (PSS) для прогноза излеченности ФГГ / Е.И. Осадчая, Р.Б. Балтер, О.А. Ильченко // Междисциплинарные подходы в современной науке: вызовы, достижения и перспективы. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. – С. 259–263.
8. Осадчая, Е.И. Показатели прогноза излеченности женщин с ГГ по шкале воспринимаемого стресса (PSS) / Е.И. Осадчая, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова // Инновации и устойчивое развитие: междисциплинарный подход. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. – С. 169–172.
9. **Осадчая, Е.И. Варианты клинического и гормонального ответа репродуктивной оси женщин на аллостатическую нагрузку / Е.И. Осадчая, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2025. – Т. 11. – С. 246–253.**
10. **Осадчая, Е.И. Результаты комплексного лечения женщин с вторичным стресс-ассоциированным гипогонадотропным гипогонадизмом / Е.И. Осадчая, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2026. – Т. 2. – С. 282–288.**

11. Осадчая, Е.И. Прогноз эффективности комплексной терапии женщин с вторичной стресс-ассоциированной ановуляцией / Е.И. Осадчая, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2026. – Т. 2/2. – С. 182-190.

Авторские свидетельства

1. Программа по выявлению особенностей ведения женщин с мультифолликулярными яичниками для реализации репродуктивной функции: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025668165 от 11.07.2025 / Е.И. Осадчая, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC	Area Under Curve
PSS	Perceived Stress Scale
ROC	Receiver Operating Characteristic
ВРТ	Вспомогательные репродуктивные технологии
ДГЭА	Дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	Дегидроэпиандростерон-сульфат
ЛГ	Лютеинезирующий гормон
Т3	Трийодтиронин
Т4	Тироксин
ТТГ	Тиреотропный гормон
PdG-тесты	Тесты на прогестерон
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХА	Хроническая ановуляция
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон