

На правах рукописи

**Беглова Анжелика Юрьевна**

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОВАРИАЛЬНОГО  
РЕЗЕРВА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Елгина Светлана Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Уварова Елена Витальевна** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-е гинекологическое отделение (детей и подростков), заведующий отделением

**Яворская Светлана Дмитриевна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО, профессор кафедры

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.068.03, созданного при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://www.ssmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

**Мустафина Лилия Рамильевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) признан наиболее часто встречающейся проблемой современной гинекологии, приводящей к гиперандрогении и ановуляторному бесплодию [Azziz R., 2007; Дубровина С. О., 2016; Соснова Е. А., 2016; Гонян М. М. и др., 2018]. Согласно мировой статистике, СПЯ диагностируется примерно у 8,0-11,0 % женщин репродуктивного возраста, в структуре эндокринного бесплодия достигает до 70,0 %, а у женщин с гирсутизмом данный синдром выявляется в 65,0-70,0 % случаев [Azziz R., 2007; Дубровина С. О., 2016; Соснова Е. А., 2016; Гонян М. М. и др., 2018]. СПЯ диагностируется у половины фертильных женщин репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла [Catteau-Jonard S. et al., 2008; Dewailly D. et al., 2011].

В последнее десятилетие СПЯ рассматривают не только как гинекологическое заболевание, но и как метаболическое, связанное с высоким риском развития нарушений всех видов обменов [Anderson H. et al., 2010; Johnstone E. B. et al., 2010; Conway G. et al., 2014; Gunning M. N. et al., 2017; Petta S. et al., 2017; G. Papadakis et al., 2017; Yang H. et al., 2017].

Существуют четкие доказательства того, что родственницы первой линии женщин, страдающих СПЯ, с большей вероятностью будут иметь этот синдром [Kahsar-Miller M. D., Nixon C., Boots L. R. et al., 2001; Azziz R. 2007; Romualdi D., Di Florio C., Tagliaferri V. et al., 2016; Filippou P., Homburg R., 2017; Слепова А. С., Знобишина А. В., 2018; Maha H. Daghestani, Mazin H. Daghestani, Maamon H. Daghistani et al., 2019]. Перспективными являются исследования в области генетики и молекулярной биологии. Семейная агрегация заболевания и достижения молекулярной биологии стали основанием для поиска генов-кандидатов СПЯ. Обнаружение специфических генетических маркеров позволит выявлять генетическую предрасположенность, проводить прогнозирование и

диагностировать доклинические стадии заболевания [Mykhalchenko K. et al., 2017; Комаров Е. К. и др., 2019; Jiao J. et al., 2019].

Однако сущность, этиология и патогенез СПЯ до настоящего времени не ясны, и ни одна из более чем десяти предложенных теорий его происхождения не может объяснить всего многообразия форм и проявлений этого заболевания [Azziz R., 2007; Дубровина С. О., 2016; Соснова Е. А., 2016; Хащенко Е. П. и др., 2017; Bani Mohammad M. et al., 2017].

Способность к зачатию зависит от состояния овариального резерва. Изучение параметров овариального резерва у женщин с СПЯ является новым направлением в исследовании, которое позволит более точно определить репродуктивный потенциал женщины [Wang Z. et al., 2013; Tal R. et al. 2017; Блесманович А. Е. и др., 2018; Raperport C. 2019; Pastoor H. et al., 2019; Lazareva L. M. et al., 2020].

К проблеме данного заболевания относится отсутствие ранней диагностики СПЯ, которое приводит к поздней постановке диагноза и отсрочке назначения лечения [Lujan M. E. et al., 2013; Artymuk N. et al., 2019]. Поэтому, поиск совокупности факторов и маркеров СПЯ для ранней диагностики данного заболевания приобретает особую значимость для выявления пациенток с СПЯ.

### **Степень разработанности темы исследования**

Авторами Микляевой И.А. Даниловой И.К., Алексаян Я.Н., Сосновой Е. А., Neven A. C. H., Laven J., Teede H. J., Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Azziz R., Dumesic D. A., Goodarzi M. O., Brassard M., AinMelk Y., Baillargeon J. P., Bozdog G., Mumusoglu S., Zengin D. проведен ряд исследований изучения этиологии и патогенеза СПЯ.

На современном этапе, СПЯ рассматривается, как сложная эндокринная патология, проявляющаяся хронической ановуляцией и бесплодием, нарушениями менструального цикла, продукцией андрогенов, избытком массы тела и ожирением, инсулинорезистентностью [Dumesic D. A. et al., 2015; Anagnostis P., 2018; Булгакова О. Л., 2019].

В 2015 г. рабочей группой был разработан клинический протокол «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения)». В 2021 г. клинические рекомендации по СПЯ «Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации» пересмотрены. Комбинация клинических, лабораторных и ультразвуковых признаков СПЯ служит обоснованием диагноза.

Изучение авторами параметров овариального резерва у женщин с СПЯ позволило предположить, что показатель сывороточного АМГ становится отличной альтернативой фолликулярному количеству и, вероятно, станет маркером СПЯ [Dewailly D., 2016; Song D. K. et al., 2017; Tal R. et al., 2017; Wongwananuruk T. et al., 2018].

Остается актуальным поиск четких, специфических маркеров СПЯ, позволяющих выявлять заболевание на ранних стадиях его развития.

### **Цель исследования**

Усовершенствовать диагностику синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста на основании уточнения клинико-анамнестических особенностей лабораторных (гормональных) и ультразвуковых параметров овариального резерва.

### **Задачи исследования**

1. Провести оценку параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ.
2. Провести оценку параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ.
3. Провести оценку параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ между фенотипами.
4. Разработать, внедрить и оценить эффективность компьютерной программы диагностики, основанной на мультифокусном анализе наиболее

значимых клинико-anamнестических, гормональных и ультразвуковых показателей СПЯ.

### **Научная новизна**

На основании проведенного исследования определена значимость уровней АМГ и ультразвуковых показателей яичников (объема, количества антральных фолликулов и среднего диаметра фолликулов) в диагностике СПЯ у женщин 18-35 лет.

В работе впервые проведена оценка параметров овариального резерва у женщин с СПЯ репродуктивного возраста. Установлено, что параметры овариального резерва у женщин с СПЯ отличаются от женщин без СПЯ.

В работе впервые проведена оценка параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа.

Впервые установлено, что параметры овариального резерва у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа отличаются от женщин без СПЯ.

Впервые доказано, что женщины с СПЯ в зависимости от фенотипа имеют разные параметры овариального резерва.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате исследования выявлены особенности: клинические, анамнестические, антропометрические, лабораторные (биохимические и гормональные), ультразвуковые, у женщин репродуктивного возраста с СПЯ в сравнении с женщинами без СПЯ.

Установлено, что у женщин с СПЯ характерно преобладание основного фенотипа (А), который встречается в 53,0 % наблюдений. Остальные фенотипы диагностируются гораздо реже: ановуляторный (В) – в 27,0 %, овуляторный (С) – в 15,0 % и неандрогенный (D) – в 5,0 %.

По результатам исследования определены пороговые значения уровня АМГ и ультразвуковых параметров яичников (объема, количества антральных фолликулов, среднего диаметра фолликулов), которые могут быть

рекомендованы к использованию для диагностики фенотипов СПЯ у пациенток в возрасте 18–35 лет.

По результатам исследования, используя метод бинарной логистической регрессии, выявлены наиболее значимые факторы и маркеры, в совокупности определяющие комплексную диагностику СПЯ у женщин репродуктивного возраста. СПЯ диагностируется при наличии олиго/аменореи  $> 38,5$  дней, уровне общего тестостерона –  $> 1,70$  нмоль/л, АМГ  $> 8,3$  нг/мл, объеме правого яичника  $> 10,2$  см<sup>3</sup>, левого –  $> 10,7$  см<sup>3</sup>, количестве антральных фолликулов в правом яичнике  $> 11$ , в левом –  $> 12$ .

По результатам исследования разработана и зарегистрирована компьютерная программа «Клинико-anamnestическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников». Программа тестирована на независимой выборке, включающей 200 женщин в возрасте 18–35 лет. Чувствительность программы составила 78,9 %, специфичность – 87,7 %.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования стали труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения СПЯ у женщин репродуктивного возраста.

Для достижения поставленной цели проведено ретроспективное исследование «случай-контроль». Используются клинические, анамнестические, антропометрические, лабораторные (биохимические и гормональные), ультразвуковые и статистические методы оценки параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ, в зависимости от фенотипа и между фенотипами.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников выше в сравнении с женщинами без синдрома поликистозных яичников.

2. Параметры овариального резерва у женщин репродуктивного с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа отличаются от женщин без синдрома поликистозных яичников. Все показатели параметров овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников основным (А) и неандрогенным (D) фенотипами выше в сравнении с женщинами без синдрома поликистозных яичников; с ановуляторным (В) – соответствуют женщинам без синдрома; с овуляторным (С) – уровень АМГ соответствует женщинам без синдрома поликистозных яичников, а ультразвуковые показатели яичников – больше в сравнении с женщинами без синдрома поликистозных яичников.

3. Параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников отличаются между фенотипами. Уровень АМГ у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников основным (А) и неандрогенным (D) фенотипами выше в сравнении с ановуляторным (В) и овуляторным (С), а ультразвуковые маркеры – с основным (А), овуляторным (С) и неандрогенным (D) фенотипами больше в сравнении с ановуляторным (В).

4. Разработанная программа комплексной диагностики синдрома поликистозных яичников «Клинико-anamnestическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников», основанная на определении клинико-anamnestического фактора, лабораторных (гормональных) и ультразвуковых маркеров, позволяет диагностировать синдром поликистозных яичников, своевременно проводить лечебные мероприятия и более дифференцированный подход к их наблюдению.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность исследования подтверждена достаточной выборкой пациентов (200 женщин репродуктивного возраста с СПЯ и 200 без СПЯ). Получение исходных данных, анализ и обработка проведены непосредственно

автором. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью лицензионной программы Excel 2013 и IBM SPSS Statistics v. 24.

Основные положения диссертационной работы были доложены на: XIX Международной научно-практической конференции «Достижения и проблемы репродуктивной медицины», посвященной 115-летию со дня рождения проф. Л. А. Решетовой (Кемерово, 2015), XX Международной научно-практической конференции с международным участием «Беременность – окно в будущую жизнь» (Кемерово, 2016), Международной научно-практической конференции «Перинатология в Сибири: достижения и проблемы», посвященной 25-летию юбилею КРОО «Ассоциация акушеров-гинекологов» (Кемерово, 2017), XX Всероссийской научно-практической конференции «Интегративная медицина. 10 лет журналу «Политравма» (Ленинск-Кузнецкий, 2017), научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2017, 2018), III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017), на III Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Москва, 2018), XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2018), XXII и XXVII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2018, 2023), XXI Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 25-летию Центра охраны здоровья шахтеров «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2018), XIX Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» и 4-м съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2018), XXV Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: от менархе до менопаузы» (Москва, 2019), XXIII Международной научно-практической конференции «Доказанное и

сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2019), IV Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2019), Всероссийской конференции «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» (Москва, 2019), XXII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: хирургия травмы» (Ленинск-Кузнецкий, 2019), XXVI Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2020), межрегиональной конференции РОАГ «Женское здоровье» (Кемерово, 2023).

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты проведенного исследования разработанной компьютерной программы «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников» внедрены в работу женских консультаций, репродуктологов Кемеровской области для своевременной диагностики СПЯ у женщин репродуктивного возраста, включая редкие фенотипы и проведения лечения.

Теоретические положения и выводы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии им. Г. А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 статей журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 статья в зарубежном журнале, 2 статьи в научном журнале, 2 главы в монографиях, получено 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 41 таблицу и 6 рисунков. Работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 243 источника, из которых 45 отечественных и 198 иностранных авторов.

## **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ литературы, подбор пациентов, включенных в исследование, выполнено комплексное клиническое обследование: сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных (гормональных) и ультразвуковых данных и их результатов. Во всех случаях было проведено обследование женщин репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ лично автором или с его участием. Статистическая обработка и анализ полученных данных, оформление диссертации, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены автором самостоятельно.

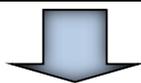
## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Дизайн, материалы и методы исследования**

Сбор материала для исследования проводился на базе женской консультации № 1 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5 имени Л. И. Темерхановой» (главные врачи М. В. Малин (2015–2017 гг.), С. В. Шаламова (2017–2019 гг.), с 2015 по 2019 годы и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 15/к от 21.01.2015 года). Исследование проведено в 2 этапа (рисунок 1).

**I ЭТАП. Ретроспективное исследование «случай-контроль»  
с элементами проспективного**

Определение частоты встречаемости фенотипов СПЯ, клинико-анамнестических особенностей, параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ (I группа, n=200) и без СПЯ (II группа, n=200).



**II ЭТАП. Проспективное сплошное исследование**

Разработка и апробация компьютерной программы диагностики СПЯ на независимой выборке (III группа, n = 200)

Рисунок 1 – Дизайн исследования

На **I ЭТАПЕ** проведено ретроспективное исследование случай–контроль с элементами проспективного (2015–2019 годы) с целью определения клинико-анамнестических особенностей, параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ без СПЯ методом целенаправленной выборки.

Обследовано 200 женщин с СПЯ в возрасте от 18 до 35 лет включительно (I группа) и 200 – без СПЯ аналогичного возраста (II группа). Произведена оценка уровней гормонов ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактина, общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды, прогестерона, 17-ОН, лептина, АМГ и ультразвуковых параметров яичников (объема, количества вторичных (антральных) фолликулов, средний диаметр фолликулов).

На **II ЭТАПЕ** на основе полученной информационной базы с применением бинарной логистической регрессии разработана компьютерная программа диагностики СПЯ у женщин репродуктивного возраста. На основе клинико-анамнестических, гормональных показателей и ультразвуковых маркеров построена модель прогнозирования. Оценка информативности разработанной программы диагностики СПЯ на независимой выборке, включающей 200 женщин репродуктивного возраста (III группа) проведена проспективно.

**Критерии включения в I группу:** женщины раннего репродуктивного возраста от 18 до 35 лет включительно, с подтвержденным диагнозом СПЯ в соответствии с критериями, предложенными в Роттердаме в 2003 г. (критерии диагностики СПЯ), без любых оперативных вмешательств на органах малого таза, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

После определения частоты встречаемости фенотипов были сформированы четыре подгруппы пациенток: I-A подгруппа – женщины с (A) фенотипом, I-B подгруппа – женщины с ановуляторным (B) фенотипом, I-C подгруппа – женщины с овуляторным (C) фенотипом, I-D подгруппа – женщины с неанδροгенным (D) фенотипом.

**Критерии включения во II группу:** женщины в возрасте от 18 до 35 лет включительно, соответствующие I группе здоровья, с нормальными параметрами менструального цикла, отсутствием гинекологических заболеваний, включая бесплодие, тяжелых соматических заболеваний и любых оперативных вмешательств на органах малого таза, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения из исследования:** женщины до 18 и старше 35 лет, принимающие любые гормональные препараты, включая гормональные контрацептивы, наличие гипотиреоза, гиперпролактинемии, надпочечниковой гиперандрогении, отказ пациентки от участия в исследовании или участие в другом клиническом исследовании.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников и без синдрома поликистозных яичников**

Критерии, характеризующие фенотипы у женщин репродуктивного возраста с СПЯ, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии, характеризующие фенотипы у женщин с СПЯ

Критерий	Вид фенотипа							
	классический (A) n=106		ановуляторный (B) n=54		овуляторный (C) n=30		неандрогенный (D) n=10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ановуляция	106	100	54	100	0	0	10	100
Гиперандрогения (клиническая и биохимическая)	106	100	54	100	30	100	0	0
Поликистозная структура яичников по УЗИ	106	100	0	0	30	100	10	100

Распределение женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа представлено на рисунке 2.

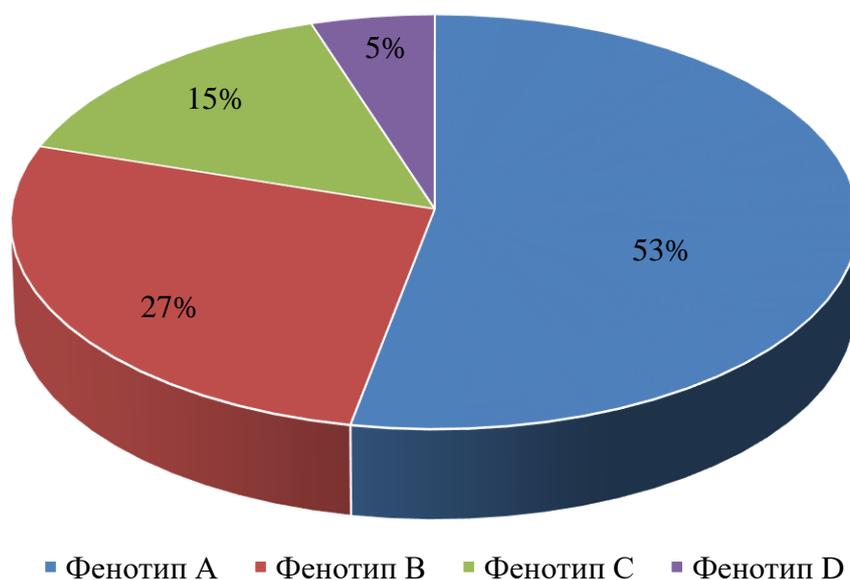


Рисунок 2 – Распределение женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа

Количественные данные уровня АМГ и ультразвуковых параметров овариального резерва у женщин I, I-A, I-B, I-C, I-D и II групп представлены в таблице 2.

Женщины репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ имеют различия в величинах параметров овариального резерва. Женщины с СПЯ в сравнении с ровесницами без СПЯ имеют более высокий уровень АМГ и определенные ультразвуковые особенности яичников (большие по объему яичники, большее количество антральных фолликулов и больший средний диаметр фолликулов). Все параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ основным (А) и неандрогенным (D) фенотипами выше в сравнении с женщинами без СПЯ; с ановуляторным (B) – соответствовали женщинам без СПЯ; с овуляторным (C) – уровень АМГ соответствовал женщинам без СПЯ, а ультразвуковые показатели яичников были больше.

Уровень АМГ у женщин с основным (А) фенотипом СПЯ был существенно выше в сравнении с группой с ановуляторным (B) и овуляторным (C) фенотипами ( $p = 0,001$ ). Статистически выраженные различия выявлены для ановуляторного (B) и овуляторного (C) при сравнении с неандрогенным (D) фенотипом ( $p = 0,003$  и  $0,008$ , соответственно). В то же время значимых различий уровня АМГ между основным (А) и неандрогенным (D) ( $p = 0,153$ ); между ановуляторным (B) и овуляторным (C) ( $p = 0,180$ ) выявлено не было.

Все ультразвуковые параметры яичников (объем, количество и средний диаметр фолликулов) у женщин с СПЯ с основным (А) фенотипом были больше в сравнении с ановуляторным (B) ( $p < 0,05$ ). Выявлены такие же статистические различия для ановуляторного (B) при сравнении с овуляторным (C) и неандрогенного (D) фенотипами ( $p < 0,05$ ). В то же время значимых различий ультразвуковых показателей яичников между основным (А), овуляторным (C) и неандрогенным (D) фенотипами выявлено не было ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2 – Уровень АМГ и ультразвуковые параметры овариального резерва у женщин в исследуемых группах, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показатель	I группа (n=200)	I группа, фенотип				II группа (n=200)	p										
		I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)		I; II	I-A; II	I-B; II	I-C; II	I-D; II	I-A; I-B	I-A; I-C	I-A; I-D	I-B; I-C	I-B; I-D	I-C; I-D
АМГ, нг/мл	6,64 [4,40; 9,18]	9,7 [8,31; 14,9]	4,3 [4,08; 5,61]	5 [4,25; 6,37]	9 [7,9; 9,2]	4,56 [4,07; 5,05]	0,001	0,001	0,820	0,154	0,001	0,001	0,001	0,153	0,180	0,003	0,008
Объем правого яичника, см <sup>3</sup>	10,15 [2,23; 11,48]	10,5 [7,48; 13,4]	5,3 [4,7; 7,1]	10,3 [10,1; 10,7]	9,8 [8,3; 10,1]	5,65 [4,8; 6,38]	0,001	0,001	0,658	0,001	0,001	0,034	0,902	0,564	0,001	0,001	0,143
Объем левого яичника, см <sup>3</sup>	9,8 [6,2; 12,73]	11,25 [8,9; 15,5]	6,2 [5,7; 6,4]	11,7 [9,8; 12,43]	9,2 [8,9; 10,7]	5,6 [4,65; 6,28]	0,001	0,001	0,820	0,001	0,001	0,001	0,711	0,290	0,001	0,001	0,130
Количество антральных фолликулов в правом яичнике	8 [4,78; 9]	12 [12; 15,75]	6 [5; 6]	10 [8,5; 13,5]	10 [10; 12]	4,00 [3; 6]	0,001	0,001	0,370	0,001	0,001	0,004	0,112	0,062	0,001	0,001	0,924
Количество антральных фолликулов в левом яичнике	8 [4,78; 9]	12 [10; 14,75]	6 [5;7,25]	11 [10; 12,75]	12 [12; 12]	6 [5; 7]	0,001	0,001	0,133	0,001	0,018	0,031	0,513	0,654	0,001	0,032	0,848
Средний диаметр фолликула в срезе правого яичника, мм	6,5 [5; 9]	6 [5;7,75]	5 [4; 5]	6 [5;7,5]	6 [6; 9]	4,85 [4; 5,23]	0,001	0,001	0,693	0,003	0,007	0,001	0,915	0,299	0,011	0,004	0,231
Средний диаметр фолликула в срезе левого яичника, мм	8 [4,7; 9]	6,5 [4; 8]	5 [4; 6]	6 [4,25; 8,5]	6 [6; 9]	5,00 [4; 5,3]	0,001	0,001	0,188	0,001	0,013	0,001	0,811	0,604	0,012	0,022	0,812

## **Комплексная компьютерная программа диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста**

На II ЭТАПЕ на основе полученной информационной базы была разработана компьютерная программа с использованием метода логистической регрессии для диагностики СПЯ у женщин репродуктивного возраста.

В результате анализа 32 факторов возраста менархе, показателя гирсутизма, уровней гормонов гипофиза, ряда стероидных гормонов и ПССГ, ИМТ, типа ожирения, отношения ОТ/ОБ, уровня АД, биохимических показателей метаболических нарушений, ультразвуковых показателей яичников с помощью метода бинарной логистической регрессии были определены наиболее значимые: олиго/аменорея > 38,5 дней, уровень тестостерона – >1,70 нмоль/л, объем правого яичника > 10,2 см<sup>3</sup>, левого – > 10,7 см<sup>3</sup>, количество антральных фолликулов в правом яичнике > 11, в левом – > 12. Все коэффициенты значимы по критерию Вальда и оказывают влияние на диагностику СПЯ (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующие диагностику СПЯ

Показатель	b <sub>i</sub> , коэффициенты регрессии	Станд. ошибка	Wald, статистика Вальда	p
Олиго/аменорея > 38,5 дней	7,045	1,761	20,570	0,004
Общий тестостерон >1,70 нмоль/л	0,027	0,003	0,679	0,042
АМГ > 8,3 нг/мл	1,036	0,259	10,054	0,001
Объем правого яичника > 10,2 см <sup>3</sup>	0,302	0,075	1,322	0,011
Объем левого яичника > 10,7 см <sup>3</sup>	0,997	0,249	6,053	0,036
Количество антральных фолликулов в правом яичника > 11	0,534	0,134	3,679	0,037
Количество антральных фолликулов в левом яичника > 12	0,278	0,071	1,421	0,015
Константа	14,324	0,364	19,796	0,001

Разработанная программа, основанная на определении клинико-анамнестического, лабораторных (общего тестостерона и АМГ) и ультразвуковых маркеров, обладала чувствительностью – 87,9 % и специфичностью – 83,6 %.

На основе разработанной прогностической модели, для оптимизации работы практического врача, была создана прикладная программа для ЭВМ «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ». Программа тестирована на независимой выборке (200 женщин раннего репродуктивного возраста). Чувствительность данного способа диагностики СПЯ составила 78,9 %, а специфичность – 87,7 %.

## ВЫВОДЫ

1. У когорты обследованных женщин от 18 до 35 лет с СПЯ имеется: большее количество антральных фолликулов, выше уровень АМГ, больше объем яичников в сравнении с женщинами без СПЯ ( $p < 0,05$ ), а именно количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 12 [10; 13], левого – 8 [4,78; 9], уровень АМГ – 6,64 [4,40; 9,18] нг/мл, объем правого яичника – 10,15 [2,23; 11,48] см<sup>3</sup>, левого – 9,8 [6,2; 12,73] см<sup>3</sup>, что свидетельствует о большей потенции овариального резерва ( $p < 0,05$ ).

2. У когорты обследованных женщин от 18 до 35 лет с СПЯ имеется: при основном (А) фенотипе: большее количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 12 [12; 15,75] и левого – 12 [10; 14,75], выше уровень АМГ – 9,70 [8,31; 14,90] нг/мл, больше объем правого яичника – 10,5 [7,48; 13,4] см<sup>3</sup> и левого – 11,25 [8,9; 15,5] см<sup>3</sup>; при неандрогенном (D) фенотипе: большее количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 10 [10; 12] и левого – 12 [12; 12], выше уровень АМГ – 9,1 [7,9; 9,2] нг/мл, больше объем правого яичника – 9,8 [8,3; 10,1] см<sup>3</sup> и левого – 9,2 [8,9; 10,7] см<sup>3</sup>, в сравнении с женщинами без СПЯ ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о большей потенции овариального резерва при данных фенотипах. При ановуляторном (B) фенотипе параметры: количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 6 [5; 6] и левого – 6 [5; 7,25], уровень АМГ – 4,3 [4,08; 5,61] нг/мл, объем правого

яичника – 5,3 [4,7; 7,1] см<sup>3</sup> и левого – 6,2 [5,7; 6,4] см<sup>3</sup>, не отличаются от женщин без СПЯ, что свидетельствует об одинаковой потенции овариального резерва в сравнении с женщинами без СПЯ ( $p > 0,05$ ). При овуляторном (С) фенотипе параметры: количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 10 [8,5; 13,5] и левого – 11 [10; 12,75], объем правого яичника – 10,3 [10,1; 10,7] см<sup>3</sup> и левого – 11,70 [9,80; 12,43] см<sup>3</sup> -- больше ( $p < 0,05$ ); уровень АМГ – 5 [4,25; 6,37] нг/мл, соответствует женщинам без СПЯ ( $p = 0,154$ ), что свидетельствует о неопределённой потенции овариального резерва в сравнении с женщинами без СПЯ.

3. У когорты обследованных женщин от 18 до 35 лет с СПЯ в зависимости от фенотипа при основном (А) и неандрогенном (D) фенотипах имеется: большее количество антральных фолликулов, выше уровень АМГ, больше объем яичников в сравнении с ановуляторным (В) ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о большей потенции овариального резерва у женщин с СПЯ данных фенотипов.

Уровни АМГ не отличаются между основным (А) и неандрогенным (D) фенотипами ( $p = 0,153$ ) и выше, чем при ановуляторном (В) и овуляторном (С) фенотипах ( $p < 0,05$ ). Количество антральных фолликулов, объем яичников не отличаются между основным (А), овуляторным (С) и неандрогенным (D) фенотипами ( $p > 0,05$ ) и больше, чем при ановуляторном (В) ( $p < 0,05$ ).

4. С помощью метода бинарной логистической регрессии определены клиничко-anamнестические факторы, гормональные и ультразвуковые маркеры, совокупность которых позволяет диагностировать СПЯ: олиго/аменорея  $> 38,5$  дней, уровень тестостерона –  $> 1,70$  нмоль/л, АМГ  $> 8,3$  нг/мл, объем правого яичника  $> 10,2$  см<sup>3</sup>, левого –  $> 10,7$  см<sup>3</sup>, количество антральных фолликулов в правом яичнике  $> 11$ , в левом –  $> 12$ .

5. Разработанная компьютерная программа диагностики СПЯ «Клиничко-anamнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников» тестируемая на независимой выборке обладает высокой чувствительностью 78,9 % и специфичностью – 87,7 %.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании женщин репродуктивного возраста с СПЯ дополнять выделение фенотипов исследованием гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея, измерением ИМТ, ОТ/ОБ, АД, гипофизарных и стероидных гормонов (ЛГ, ЛГ/ФСГ, пролактина, общего и свободного тестостерона, ГСПГ), показателями липидного профиля крови.

2. При обследовании женщин репродуктивного возраста с СПЯ с избыточной массой тела и ожирением рекомендуем определять уровень лептина.

3. Женщин репродуктивного возраста с СПЯ основным (А), ановуляторным (В) и овуляторным (С) фенотипами следует вести совместно с эндокринологом.

4. В комплекс диагностики у женщин репродуктивного возраста с СПЯ с редко встречающимися фенотипами (ановуляторным (В), овуляторным (С) и неандрогенным (D)), первостепенным следует включать определение уровня АМГ.

5. При проведении дифференциальной диагностике ановуляторного (В) и овуляторного (С) фенотипов у женщин репродуктивного возраста с СПЯ рекомендуем сопоставлять уровень АМГ с ультразвуковыми параметрами яичников.

6. При выборе тактики ведения у женщин репродуктивного возраста с СПЯ в обязательном порядке следует учитывать потенцию овариального резерва – высокую при основном (А) и неандрогенном (D) фенотипах, соответствующую женщинам без СПЯ – при ановуляторном (В).

7. Применение разработанной компьютерной программы «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников» целесообразно для диагностики СПЯ у женщин репродуктивного возраста и более дифференцированного подхода к их наблюдению.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Беглова, А. Ю. Овариальный резерв у женщин с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2018. – № 3 (74). – С. 27–31.

2. Метаболические и сердечно-сосудистые риски у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2018. – № 4 (75). – С. 44–49.

3. Беглова, А. Ю. Фенотипические особенности уровня антимюллера гормона и ультразвуковых параметров яичников у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2019. – № 1 (76). – С. 10–14.

4. Беглова, А. Ю. Уровень лептина у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников в сравнении со здоровыми / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Архив Акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 32–37.

5. Беглова, А. Ю. Особенности метаболического синдрома, роль лептина у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников // А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2019. – № 3 (117). – С. 49–56.

6. Беглова, А. Ю. Диагностика СПЯ у женщин раннего репродуктивного возраста с применением разработанной компьютерной программы / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2023. – № 2 (93). – С. 50–57.

### **Публикация в зарубежном журнале, входящем в базу Scopus**

7. Indicators of an ovarian reserve in women of early reproductive age with PCOS depending on the phenotype / S. Elgina, N. Artymuk, A. Beglova // *Hormone molecular biology and clinical investigation*. – 2019. – Vol. 39, № 3. – 20180081.

### **Публикации в научных журналах**

8. Особенности развития метаболического синдрома у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина, Е. В. Брюхина, Е. В. Рудаева // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 12–18.

9. Уровень антимюллера гормона и ультразвуковые параметры у женщин с синдромом поликистозных яичников в сравнении со здоровыми и между фенотипами / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина, Л. Б. Николаева, Т. В. Лебедева // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 29–39.

### **Главы в монографиях**

10. Беглова, А. Ю. Синдром поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Здоровье женщины в различные возрастно-биологические периоды: избранные вопросы : монография*. – Кемерово, 2018. – Разд. V. – С. 179–199.

11. Беглова, А. Ю. Вспомогательные диагностические критерии СПКЯ / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Междисциплинарные проблемы женского здоровья : монография*. – Кемерово, 2019. – Разд. IV. – С. 102–124.

### **Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ**

12. Клинико-anamnestическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников : программа для ЭВМ 2019662249 Рос. Федерация / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина ; заявитель и правообладатель А. Ю. Беглова. – № 2019619799 ; заявл. 02.08.2019 ; опубл. 19.09.2019. – 1 с.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АМГ – антимюллеров гормон

ИМТ – индекс массы тела

СПЯ – синдром поликистозных яичников

Фенотип А – основной фенотип СПЯ

Фенотип В – ановуляторный фенотип СПЯ

Фенотип С – овуляторный фенотип СПЯ

Фенотип D – неадрогенный фенотип СПЯ