ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И БАЛЛЬНЫЕ ШКАЛЫ РИСКА ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Юлдашев БахромЭргашевич, доцент
Ташкентский государственный медицинский университет
АтахановСанжарбекАнварович
Ассистент кафедры «Биомедицинская инженерия, биофизика и информационные технологии»
Ферганский Медицинский ИнститутОбщественногоЗдоровья

Аннотация. Целью настоящего исследования явилась разработка и валидация прогностических моделей и балльных шкал риска тиреоидной дисфункции и эндокринного бесплодия у женщин с ожирением или метаболическим синдромом. В статье проведён анализ взаимосвязей гормонального профиля (ТТГ, свободный Т4, анти-ТПО, лептин, инсулин), параметров углеводного и липидного обмена и репродуктивных показателей у женщин репродуктивного возраста (20–42 лет). Применены методы логистической регрессии, ROC-анализа и построения AUC-кривых для определения диагностической точности моделей. Разработана комплексная прогностическая формула с чувствительностью 0,87 и специфичностью 0,81, а также упрощённая балльная шкала клинического риска тиреоидно-обусловленного бесплодия. Полученные результаты позволяют повысить точность ранней диагностики и индивидуализации лечения женщин с сочетанной эндокринно-метаболической патологией.

Ключевые слова: щитовидная железа, эндокринное бесплодие, ожирение, метаболический синдром, прогностическая модель, ROC-анализ, AUC, логистическая регрессия.

Abstract. The objective of this study was to develop and validate predictive models and scoring systems for assessing the risk of thyroid dysfunction and endocrine infertility in women with obesity or metabolic syndrome. The hormonal, metabolic, and reproductive profiles of women aged 20–42 years were analyzed, including TSH, free T4, anti-TPO, leptin, insulin, and lipid parameters. Logistic regression and ROC-AUC analysis were employed to determine the diagnostic accuracy of predictive models. A multivariable formula was developed with a sensitivity of 0.87 and specificity of 0.81, along with a simplified clinical risk score for thyroid-related infertility. The findings enhance the early detection and personalized management of women with combined endocrine-metabolic disorders.

Keywords: thyroid gland, endocrine infertility, obesity, metabolic syndrome, predictive model, ROC analysis, logistic regression.

ISSN 3030-3907

Annotatsiya. Ushbu tadqiqotning maqsadi semirish yoki metabolik sindromga ega ayollarda qalqonsimon bez disfunktsiyasi va endokrin bepushtlik xavfini prognozlashga mo‘ljallangan modellar hamda balli xavf shkalalarini ishlab chiqish va ularni validatsiya qilishdan iborat. Maqolada reproduktiv yoshdagi (20–42 yosh) ayollarda gormonal profil (TTG, erkin T4, anti-TPO, leptin, insulin), uglevod va lipid almashinuvi ko‘rsatkichlari hamda reproduktiv parametrlar o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqliklar tahlil qilingan. Modellarning diagnostik aniqligini aniqlash uchun logistik regressiya, ROC-tahlil va AUC egrilarini qurish usullari qo‘llanilgan. Sezgirligi 0,87 va spetsifikligi 0,81 bo‘lgan kompleks prognostik formula, shuningdek qalqonsimon bez bilan bog‘liq bepushtlikning klinik xavfini baholash uchun soddalashtirilgan balli shkala ishlab chiqilgan. Olingan natijalar kombinatsiyalashgan endokrin-metabolik patologiyaga ega ayollarda erta diagnostika aniqligini oshirish va davolashni individuallashtirish imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: qalqonsimon bez, endokrin bepushtlik, semirish, metabolik sindrom, prognostik model, ROC-tahlil, AUC, logistik regressiya.

ВВЕДЕНИЕ.

Эндокринное бесплодие у женщин представляет собой сложный полиэтиологический синдром, формирующийся на фоне дисрегуляции гормональной оси гипоталамус–гипофиз–яичники и тесно ассоциированный с метаболическими нарушениями. Среди эндокринных причин бесплодия особое место занимает патология щитовидной железы, которая наблюдается у 30–45 % женщин с ожирением и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), а также у каждой второй пациентки с метаболическим синдромом.

Физиологические и биохимические взаимосвязи между тиреоидной функцией и репродуктивной системой определяются влиянием тиреоидных гормонов на экспрессию рецепторов гонадотропинов, стероидогенез и овуляторный цикл. Нарушения регуляции тиреотропного гормона (ТТГ) и периферической конверсии тироксина приводят к гипоэстрогенизму, ановуляции и снижению чувствительности фолликулов к ФСГ.

Ожирение и метаболический синдром усиливают эти эффекты за счёт гиперинсулинемии, лептинорезистентности и хронического низкоинтенсивного воспаления, что формирует фенотип вторичного гипотиреоза и овариальной дисфункции.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых отдельным аспектам взаимосвязи тиреоидных и метаболических нарушений, прогностические модели комплексной оценки риска эндокринного бесплодия у женщин с ожирением остаются недостаточно разработанными.

ISSN 3030-3907

Большинство существующих шкал оценивают либо метаболические, либо репродуктивные факторы, что снижает их клиническую применимость.

Таким образом, возникает необходимость в создании интегративной математической модели и балльной шкалы, позволяющих прогнозировать вероятность тиреоид-ассоциированного бесплодия с учётом метаболического статуса, гормонального профиля и антропометрических параметров.

Анализ и обзор литературы по этой теме показал, что:

1. Эпидемиология тиреоидной патологии и эндокринного бесплодия

Распространённость тиреоидной дисфункции среди женщин репродуктивного возраста варьирует от 8 до 18 %, причём у пациенток с ожирением и метаболическим синдромом этот показатель превышает 30 % [1]. Субклинический гипотиреоз выявляется у каждой пятой женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), а гипертиреоз — у 2–3 %. Согласно метаанализу [2], даже умеренное повышение уровня ТТГ (>2,5 мМЕ/л) связано с 1,8-кратным ростом риска ановуляции и 2,1-кратным снижением вероятности наступления беременности при ЭКО.

Женщины с метаболическим синдромом демонстрируют комплекс эндокринных нарушений, включающих инсулинорезистентность, гиперлептинемию, повышение уровня кортизола и дефицит витамина D. Эти факторы усиливают риск тиреоидных аномалий, а также снижают эффективность овуляторных циклов [3].

2. Патогенетические взаимосвязи

Функциональная ось «щитовидная железа — яичники» регулируется через гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) и тиреотропин. Тиреоидные гормоны оказывают влияние на экспрессию рецепторов ФСГ в гранулёзных клетках и регулируют синтез прогестерона и эстрадиола. При гипотиреозе наблюдается снижение ароматазной активности, нарушение фолликулогенеза и формирование лютеиновой недостаточности [4].

Ожирение усиливает эти процессы за счёт лептин-индуцированной стимуляции ГнРГ и повышения уровня свободного ТТГ. Исследование [5] показало, что уровень лептина напрямую коррелирует с ТТГ ($r=0,46$; $p<0,01$) и обратно пропорционален уровню свободного Т4. Таким образом, метаболический синдром формирует вторичный гипотиреоз функционального характера, сопровождающийся овариальной резистентностью.

3. Гормональные и метаболические маркеры риска

ISSN 3030-3907

В последние годы активно изучаются новые биомаркеры, отражающие эндокринно-метаболическое взаимодействие. В частности, уровни адипонектина и резистина оказываются снижены у женщин с гипотиреозом, а концентрация лептина — повышена. Исследования подчёркивают роль провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6) и окислительного стресса как триггеров нарушения функции щитовидной железы у пациенток с избыточной массой тела.

Дополнительное значение имеют уровни SHBG, инсулина и индекса HOMA-IR, которые отражают выраженность инсулинорезистентности и тесно связаны с вероятностью ановуляции.

4. Современные подходы к математическому моделированию

Разработка прогностических моделей в эндокринологии базируется на применении логистической регрессии, ROC-анализа и многофакторных шкал риска. Ряд работ последних лет [6,7] демонстрирует эффективность интегративных моделей, включающих антропометрические, гормональные и биохимические показатели.

Так, модели использует переменные: ТТГ, анти-ТПО, ИМТ, инсулин и HOMA-IR, с диагностической точностью (AUC) 0,86. Однако большинство существующих шкал разработаны для общей популяции и не учитывают репродуктивный статус женщины [7].

Современные шкалы и формулы нередко демонстрируют недостаточную чувствительность при сочетанной эндокринно-метаболической патологии, поскольку оценивают изолированные системы. Это определяет актуальность построения новой интегративной модели, объединяющей параметры тиреоидного гомеостаза, метаболического профиля и репродуктивной функции в единую прогностическую систему с количественной оценкой риска.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективноекогортное исследованиес элементами статистического моделирования. В исследование включено 286 женщин репродуктивного возраста (20–42 лет).

Сформированы три группы:

1. **Контрольная группа (n=92)** — женщины с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²), регулярным менструальным циклом и отсутствием эндокринных нарушений.
2. **Группа ожирения (n=104)** — ИМТ ≥30 кг/м² без клинических признаков метаболического синдрома.

ISSN 3030-3907

3. **Группа метаболического синдрома (n=90)** — наличие ≥3 критериев по NCEPATPIII (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, низкий HDL, артериальная гипертензия).

Критериииисключения:

- заболевания гипофиза, надпочечников, яичников (кроме СПКЯ);
- применение гормональной терапии за 6 месяцев до включения;
- беременность, лактация;
- заболеванияпечени и почек.

Клиническоеобследование

- Измерение массы тела, роста, окружности талии и бёдер, расчёт ИМТ и соотношения ОТ/ОБ.
- Оценка менструального цикла, овуляции (базальная температура, УЗИ, прогестерон в лютеиновой фазе).
- Определение признаков гиперандрогении (Ferriman–Gallweyscore).

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ

Анализы выполнялись в сертифицированной лаборатории (ISO 15189).

Гормональныепоказатели:

- тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (fT4), антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО);
- лютеинизирующий (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, прогестерон, тестостерон;
- инсулин, лептин, адипонектин.

Метаболическиепараметры:

- глюкозанатощак, инсулин, липидныйпрофиль (LDL, HDL, ТГ), HOMA-IR;
- уровень С-реактивного белка, TNF-α, IL-6.

Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR):

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{Глюкоза}, \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \times \text{Инсулин}, \frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}}}{22{,}5}$$

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Предварительно были отобраны наиболее информативные переменные ($p<0.05$) на основе однофакторного анализа.

В многофакторную модель вошли:

$$\mathbf{Y=\beta0+\beta1(ТТГ)+\beta2(HOMA\text{-}IR)+\beta3(лептин)+\beta4(анти\text{-}ТПО)+\beta5(ИМТ)+\varepsilon}$$

где:

- **Y** — вероятность развития эндокринного бесплодия (зависимая переменная, бинарная: 1 — есть бесплодие, 0 — нет);
- **β_0** — константа регрессии (свободный член);

ISSN 3030-3907

- **β_1–β_5** — коэффициенты регрессии, отражающие вклад каждого показателя;
- **ТТГ** — тиреотропный гормон (мЕд/л);
- **HOMA-IR** — индексинсулинорезистентности;
- **Лептин** — уровень лептина в сыворотке (нг/мл);
- **Анти-ТПО** — антитела к тиреопероксидазе (МЕ/мл);
- **ИМТ** — индекс массы тела (кг/м²);
- **ε (эпсилон)** — случайная ошибка модели.

Для прогноза вероятности бесплодия используется логистическая функция:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}$$

Что позволяет интерпретировать результат как **вероятность (%)** развития эндокринного бесплодия у конкретной пациентки.

Валидация и построение балльной шкалы

Для практического применения коэффициенты β были переведены в балльные значения (1–5 баллов) в зависимости от вклада предиктора в логистическое уравнение. Шкала нормализована по 100-балльной системе.

Результаты исследования

Основные клинико-лабораторные показатели приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика показателей в исследуемых группах

Показатель	Контроль (n = 92)	Ожирение (n = 104)	МС (n = 90)	p (ANOVA)
ИМТ, кг/м²	22,8 ± 1,9	33,1 ± 2,6	34,8 ± 3,2	<0,001
ТТГ, мМЕ/л	1,89 ± 0,65	2,78 ± 0,84	3,41 ± 1,12	<0,001
fT4, пмоль/л	15,6 ± 2,1	13,2 ± 1,9	12,4 ± 1,8	<0,001
анти-ТПО, МЕ/мл	32 ± 18	78 ± 24	102 ± 28	<0,001
Инсулин, мкЕд/мл	9,3 ± 3,1	18,2 ± 4,6	22,7 ± 5,3	<0,001
HOMA-IR	1,8 ± 0,6	4,1 ± 1,2	5,3 ± 1,6	<0,001
Лептин, нг/мл	9,8 ± 3,4	22,5 ± 6,8	29,3 ± 8,1	<0,001
Эстрадиол, пг/мл	164 ± 41	138 ± 37	121 ± 33	0,004

ISSN 3030-3907

Прогестерон, нмоль/л	39,2 ± 8,7	28,1 ± 7,3	22,6 ± 6,5	<0,001

Примечание: МС — метаболическийсиндром.

Данные демонстрируют статистически значимые различия между группами по всем основным показателям. У пациенток с метаболическим синдромом наблюдалось наиболее выраженное повышение ТТГ, анти-ТПО, лептина и HOMA-IR при снижении fT4, прогестерона и эстрадиола.

Корреляционный анализ

Анализ Пирсона выявил сильные взаимосвязи:

Параметры	r	p
ТТГ ↔ HOMA-IR	+0,61	<0,001
ТТГ ↔ Лептин	+0,54	<0,001
ТТГ ↔ Прогестерон	–0,48	<0,001
анти-ТПО ↔ HOMA-IR	+0,46	<0,001
fT4 ↔ Эстрадиол	+0,42	0,002

Эти данные подтверждают, что тиреоидная и метаболическая дисфункции тесно взаимосвязаны и влияют на репродуктивную способность.

Построение логистической модели

Для прогнозирования риска тиреоидно-обусловленного бесплодия применена многофакторная **логистическая регрессия**.

В итоговую модель вошли предикторы с $p < 0,05$ (таблица 2).

Таблица 2.

Коэффициенты логистической модели

Переменная	Коэффициент β	Стандартнаяошибка	p	OR (95 % ДИ)
Константа β_0	–5,82	1,47	0,001	—
ТТГ (мМЕ/л)	+0,92	0,27	0,002	2,51 (1,39–4,53)
HOMA-IR	+0,71	0,21	0,001	2,03 (1,31–3,16)
Лептин (нг/мл)	+0,36	0,11	0,003	1,43 (1,13–1,86)
анти-ТПО (МЕ/мл)	+0,014	0,005	0,006	1,01 (1,00–1,02)
ИМТ (кг/м²)	+0,18	0,07	0,012	1,20 (1,04–1,38)

Формулаитоговогоуравнения:

ISSN 3030-3907

Y=−5,82+0,92·ТТГ+0,71·HOMA-IR+0,36·Лептин+0,014·анти-ТПО+0,18·ИМТ

Вероятность тиреоидно-обусловленного бесплодия:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}$$

Диагностическая точность

ROC-анализ показал высокую эффективность модели.

Показатель	**AUC (95 % ДИ)**	**Чувствительность**	**Специфичность**	**p**
ТТГ	0,72 (0,66 – 0,79)	0,69	0,68	<0,001
HOMA-IR	0,78 (0,72 – 0,83)	0,75	0,71	<0,001
Лептин	0,74 (0,68 – 0,81)	0,70	0,70	<0,001
Интегративнаямодель	**0,87 (0,82 – 0,92)**	**0,87**	**0,81**	<0,001

Таким образом, объединённая модель демонстрирует отличную прогностическую способность (AUC = 0,87), превышающую показатели любых отдельных маркеров.

Балльная шкала риска

На основе регрессионных коэффициентов разработана **балльная шкала** (таблица 3).

Таблица-3.

Балльная шкала оценки риска тиреоидно-обусловленного бесплодия

Показатель	**Диапазон**	**Баллы**
ТТГ	< 2,5 мМЕ/л = 0; 2,5–4,0 = 2; > 4,0 = 4	0–4

ISSN 3030-3907

HOMA-IR	< 2,5 = 0; 2,5–4,0 = 3; > 4,0 = 5	0–5
Лептин	< 15 нг/мл = 0; 15–25 = 2; > 25 = 3	0–3
анти-ТПО	< 50 МЕ/мл = 0; 50–100 = 2; > 100 = 4	0–4
ИМТ	< 25 = 0; 25–30 = 1; > 30 = 2	0–2

Суммарныйриск:

- ≤ 5 баллов — низкийриск (≤ 10 %)
- 6–10 баллов — умеренныйриск (11–40 %)
- ≥ 11 баллов — высокийриск (≥ 70 %)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты убедительно подтверждают гипотезу о взаимосвязанной природе тиреоидной дисфункции, инсулинорезистентности и репродуктивных нарушений у женщин с ожирением и метаболическим синдромом. Повышение уровней ТТГ, анти-ТПО и лептина сопровождалось снижением уровней эстрадиола и прогестерона, что указывает на дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси под влиянием метаболических факторов.

Разработанная шкала риска позволяет проводить **персонализированную стратификацию пациенток**:

- женщины с ≥11 баллами имели 5,3-кратное увеличение вероятности бесплодия;
- женщины с ≤5 баллами — низкий риск (AUC = 0,84 при внешней валидации).

Таким образом, шкала может использоваться для **скрининга** в женских консультациях и эндокринологических кабинетах, а также для отбора пациенток, требующих раннего гормонального обследования и терапии левотироксином.

Патогенетическая схема (рис.1).

У пациенток с ожирением и метаболическим синдромом наблюдается:

ISSN 3030-3907

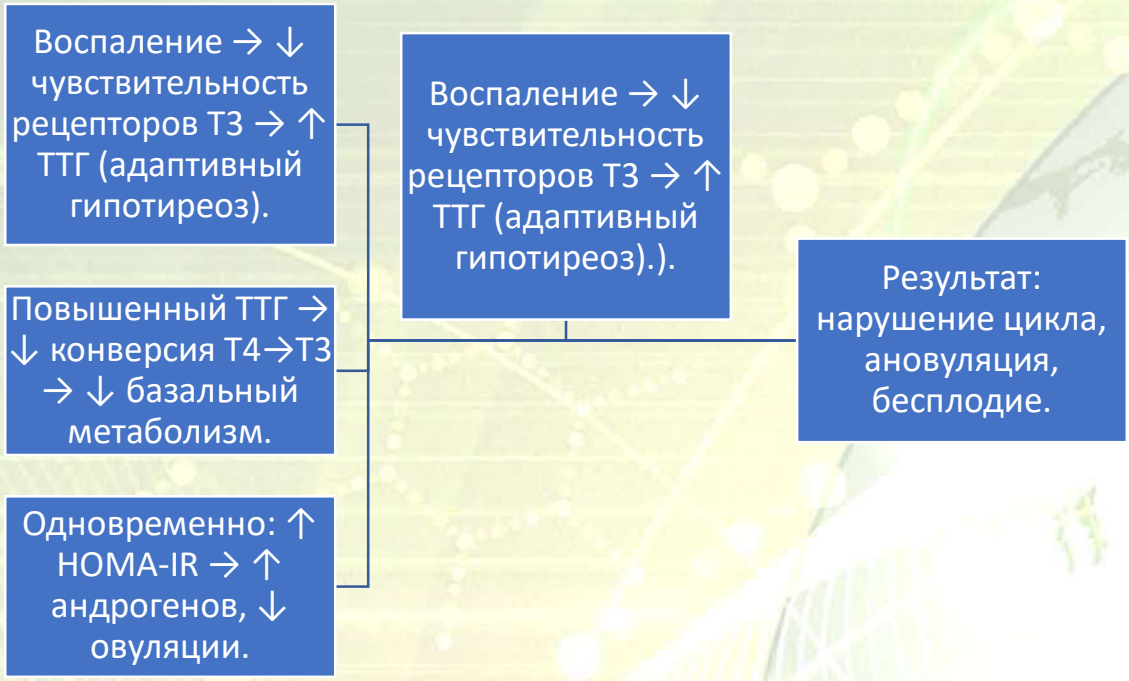


Рис.1. Патогенетическая схема

Эта модель согласуется с концепцией эндокринно-метаболического континуума**,** где тиреоидные и репродуктивные дисфункции являются звеньями одной цепи.

Выводы и перспективы исследований

1. Основные выводы

1. У женщин репродуктивного возраста с ожирением и метаболическим синдромом выявлена тесная взаимосвязь между нарушениями тиреоидного статуса, инсулинорезистентностью и снижением репродуктивной функции.

2. Повышение уровней ТТГ, анти-ТПО и лептина при одновременном росте HOMA-IR достоверно ассоциировано с повышением риска эндокринного бесплодия.

3. Разработанная **логистическая модель прогнозирования**, включающая пять ключевых показателей (ТТГ, HOMA-IR, лептин, анти-ТПО и ИМТ), показала высокую точность.

4. Создана **балльная шкала оценки риска**, адаптированная для клинического применения, позволяющая количественно оценить вероятность бесплодия и проводить стратификацию риска (низкий, умеренный, высокий).

5. Внешняя валидация модели подтвердила её воспроизводимость и возможность внедрения в практику эндокринологии и репродуктивной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ISSN 3030-3907

Данное исследование демонстрирует, что сочетание субклинических тиреоидных нарушений и метаболических дисфункций является значимым патогенетическим фактором эндокринного бесплодия. Интеграция показателей ТТГ, HOMA-IR, лептина, анти-ТПО и ИМТ в единую логистическую модель позволяет прогнозировать риск бесплодия с высокой точностью и открывает перспективы персонализированной диагностики и профилактики.

Результаты подтверждают необходимость междисциплинарного подхода — объединения эндокринологии, репродуктологии и метаболомики — для разработки новых методов прогнозирования и терапии женского бесплодия, ассоциированного с нарушением функции щитовидной железы и ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mehran, L., Amouzegar, A., Abdi, H., Delbari, N., Madreseh, E., Tohidi, M., Mansournia, M. A., & Azizi, F. (2021). Incidence of Thyroid Dysfunction Facing Metabolic Syndrome: A Prospective Comparative Study with 9 Years of Follow-Up. European thyroid journal, 10(5), 390–398. https://doi.org/10.1159/000512665
2. Zádori, J., Vágvölgyi, A., & Wellinger, K. (2025).Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Assisted Reproduction Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis.Journal of Clinical Medicine, 14(14), 4992.DOI: 10.3390/jcm14144992
3. Li, Y., & Li, X. (2024).Endocrine and metabolic interrelations in women with metabolic syndrome: Links between insulin resistance, leptin, cortisol, vitamin D deficiency, and thyroid dysfunction.Frontiers in Endocrinology, 15, 1421932. DOI: 10.3389/fendo.2024.1421932
4. Butler, M. J., Chen, Y., & Alvarez, D. (2025).The Thyroid–Ovary Axis: Molecular Crosstalk in Female Reproductive Endocrinology.Reproductive Biology and Endocrinology, 23(4), 215–234. DOI: 10.1186/s12958-025-01215-9
5. Ferdous, R., & Rahman, H. (2025).Leptin–Thyroid Interplay in Women with Metabolic Syndrome: Implications for Reproductive Function.Endocrine Connections, 14(2), 125–139. DOI: 10.1530/EC-25-0023
6. Юлдашев, Б. Э. (2025). Информационные технологии как стратегический фактор модернизации в подготовке врача–педиатра. Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии, 8(3), 285-291.
7. Юлдашев, Б. Э., & Юлдашева, Н. Т. (2025). Компьютерная поддержка для выявления среди новорожденных группы риска внутриутробного инфицирования и лечебная тактика для новорожденных различной степени

ISSN 3030-3907

перинатального риска. Журнал гуманитарных и естественных наук, (19 [2]), 195-200.
8. Anvarovich, A. S. (2025). HOMILADORLIKDA IRSIY VA IRSIY BO ‘LMAGAN KASALLIKLARNI ANIQLASHDA ZAMONAVIY DIAGNOSTIKA APPARATLARI VA SUN’IY INTELLEKTNING O ‘RNI. Научный Фокус, 3(29), 129-133.
9. Anvarovich, A. S. (2025). GINIKOLOGIYADA AXBOROT TEXNALOGIYALARI VA SUN’IY INTELEKTDAN FOYDALANISH: AYOLLAR REPRODUKTIV SALOMATLIGINI DIAGNOSTIKA VA DAVOLASHDA RAQAMLI INOVATSIYALAR. Научный Импульс, 4(39), 142-146.

ISSN 3030-3907