

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib. 29.01
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМий-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ШАМСУТДИНОВА ЭЛЬВИРА ФАРИДОВНА

**ЎСМИР ҚИЗЛАРДА СУРУНКАЛИ ЭСТРОГЕН
ЕТИШМОВЧИЛИГИ ҲОЛАТЛАРИНИ ГОРМОНАЛ
ДАВОЛАШНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01–Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ(PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Шамсутдинова Эльвира Фаридовна Ўсмир кизларда сурункали эстроген етимовчилиги ҳолатларини гормонал даволашнинг клиник-биокимёвий жиҳатлари.....	3
Шамсутдинова Эльвира Фаридовна Клинико-биохимические аспекты гормональной терапии хронических эстрогендефицитных состояний у девочек-подростков	21
Shamsutdinova Elvira Faridovna Clinical and biochemical aspects of hormonal treatment of chronic estrogen-deficient conditions in adolescent girls.....	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	43

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib. 29.01
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМий-АМАЛий ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ШАМСУТДИНОВА ЭЛЬВИРА ФАРИДОВНА

**ЎСМИР ҚИЗЛАРДА СУРУНКАЛИ ЭСТРОГЕН
ЕТИШМОВЧИЛИГИ ҲОЛАТЛАРИНИ ГОРМОНАЛ
ДАВОЛАШНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01–Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ(PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация қўмитасида В2017.3.PhD/Tib264 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифада (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбар:

Иргашева Севара Уткуровна

тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Зуфарова Шахноза Алимджановна

тиббиёт фанлари доктори

Хаджиметов Абдугафур Ахатович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил:100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail @tashpmi. uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин. (№___ рақами билан рўйхатга олинган), (Манзил:100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй.Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ кунни тарқатилди.

(2019 йил «___» _____ даги рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Э.А. Шамансурова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.И. Ахмедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда туғуруқ фаолият бузилишкенг тарқалган репродуктив касаллик сифатида замонавий акушерлик ва гинекологиянинг энг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотига кўра, «...репродуктив саломатлик муаммоси бутун дунёдаги олимларнинг диққат марказида бўлиб келмоқда»¹. Қизлар ва ўсмир қизларнинг балоғат ёшига етиш даврига алоҳида эътибор қаратилмоқда, «...ушбу ёш гуруҳи, келажак авлодлар саломатлигини белгилайди, улар асосан турли гинекологик касалликлар фонини ва таркибини ҳамда пайдо бўлиши мумкин бўлган акушерлик патологияларни шакллантиради»². Ўсмир қизларда гипогонадизм ҳолатининг кўп учраши, ўз навбатида ушбу касалликни эрта ташхислаш, гормонал даволашнинг клиник-биокимёвий жиҳатлари асосида сурункалашувини камайтиришни тақазо этмоқда.

Жаҳон миқёсида, акушерлик ва гинекологик касалликлар, жумладан репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган туғуруқ фаолиятининг бузилиши, жинсий ривожланишдаги аномалиялар, гипогонадизм, гипоталамо-гипофизар бўғинининг етишмовчилигини эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада ўсмир қизларда гипогонадизмини келиб чиқиши, клиник-биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлари ўзгаришини аниқлаш, сурункали эстроген етишмовчилигида цитоллиз ва холестаза кўрсаткичлари миқдорини аниқлаш, гипогонадизмда жигар фаолиятини аниқлаш, гормонал даволашнинг турли хил метаболик жараёнларга таъсирини аниқлаш, гормонал даволаш фонидида жисмоний ва жинсий ривожланиш ўзгаришлари ҳамда репродуктив тизим гормонлари кўрсаткичларини аниқлашилмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Ўсмирлардаги эстроген танқислиги ҳолатларини дори-дармон билан даволашнинг янги хавфсиз воситаларини излаш ва рационал даволаш-профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган

¹WorldHealth Organization, 2017, <http://www.who.inthealthinfostatistics>.

² Борисенко М.Ю., Уварова Е.В. Современные представления об этиологии и патогенезе вторичной аменореи у девочек-подростков (аналитический обзор) //Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2016. - № 4(69). - С. 27-47.

ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш»³ вазифалари белгиланган. Бу борада жумладан аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, репродуктив ёшдаги ўсмирлар ва аёллар гормонал этишмовчилигини ташхислаш ва даволашни юқори замонавий усуллари ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикаси янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони ва 2016 йил 2 ноябрдаги ПК-2650-сон «2016-2020 йилларда Ўзбекистонда она ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПК-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган ва тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Замонавий илмий адабиётларда табиий менопауза ва постовариоэктомиа синдроми давридаги аёлларда эстроген этишмовчилигининг таъсири жуда батафсил ёритилган. Кўпгина тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ушбу тоифадаги беморларда гипоэстрогения бир қатор тизимли касалликлар, хусусан, липидлар алмашинуви бузилиши, атеросклероз, остеопорознинг ривожланишига сабаб бўлади. Таркибида эстроген бўлган, юзага келиши мумкин бўлган асоратларни ривожланиш хавфини камайтирувчи препаратлар билан гормонларни алмаштириш терапияси (ГАТ) тамойиллари кенг муҳокама қилинмоқда, (Сатурян Л.Д., Қувандикова Р.Х., 2015; Maugas N., 2015; Upners E.N., Juul A., 2016).

Шу билан бирга, сурункали тухумдон этишмовчилиги бўлган, узоқ муддатли монотон гипоэстрогения ҳолатида бўлган ўсмирларда тизимли ўзгаришларнинг олдини олиш ва даволаш бўйича тадқиқотлар давом эттирилмоқда. Гипогонадизмли ёш беморларда гормонал даволашга кўпинча ҳаёт сифатини яхшилаш, жинсий инфантилизм белгиларини яхшилаш, психо-эмоционал ҳолатни меъёрлаштириш учун восита сифатида қаралади (Филатова О.В. ва бошқ., 2014; Varimo T. ва бошқ., 2016). Узоқ муддатли гормон даволашнинг мақсадли органларга таъсири-сут безларининг ўсиши ва

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони.

шаклланиши, суяк тизими (Смирнов В.В., Накула А.А., 2015; Sano K. ва бошқ., 2016) бўйича далиллар мавжуд. Бу ёш гуруҳида жигар функционал ва метаболик фаолиятига ГАТнинг таъсири тўғрисидаги маълумотлар кам, липид алмашинувининг хусусиятлари ва унга турли гормонлар воситалар таъсири ҳақида тадқиқот натижалари кўпинча бир-бирига зиддир (Сармулдаева Ш.К. ва бошқ., 2015; Quigley С.А., 2014).

Сўнгги йиллардаги илмий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, узоқ муддатли фойдаланишда эстроген таркибли препаратлардан холестазаининг изоляция қилинган биокимёвий синдромининг ривожланиши ролида, клиник жиҳатдан камроқ намоён бўлади (Овсянникова Т.В., Куликов И.А., 2015; Nakata M. ва бошқ., 2016). Бироқ, эстрогенларнинг гепатотоксик таъсирининг намоён бўлиши, ёш, қабул қилиш давомийлиги ва дозаси, доривор ўзаро таъсирлар, фон касалликлари ва ҳ.к. каби мавжуд қўшимча омилларга боғлиқ. Шу муносабат билан, ўсмирлик даврида туғма эстроген етишмовчилиги ҳолати бўлган қизларда гормонларни ўрнини босувчи даволашнинг самарадорлиги ва давомийлигини аниқлаш илмий ва амалий жиҳатидан долзарб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотиининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ИҚС-3.4.338 «Гипоэстрогения билан касалланган ўсмир қизларда метаболик бузилишларни оқилона даволаш ва олдини олиш усуллари ишлаб чиқиш» (2008-2010йй.) мавзусидаги лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: ўсмир қизлар сурункали эстроген етишмовчилиги ҳолатлари клиник-биокимёвий жиҳатлари асосида гормонлар даволашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гипогонадизмли қизларда уларнинг ёши ва касаллик шаклига боғлиқ жисмоний ривожланиши ҳамда репродуктив тизими дастлабки ҳолатини баҳолаш;

таркибида 17-беттаэстрадиол ва тэфэстрол бўлган гормонларни кўллаш фонида жисмоний ва жинсий ривожланиш ўзгаришлари ҳамда репродуктив тизим гормонлари кўрсаткичларини аниқлаш;

гормон ўрнини босувчи турли усуллари фонида гипогонадотропик ва гипергонадотропик гипогонадизмли қизларда липид алмашинуви, цитоллиз ва холестаза синдромлари айрим кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаш;

эстроген етишмовчилиги ҳолатларини гормонлар даволаш усуллари такомиллаштириш ва дифференцирланган ёндашувларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази поликлиникаси назоратида бўлган 13-18 ёшли гипогонадизмли 107 нафар бемор ва 100 нафар соғлом қизлар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва зардоби гормонал ва биокимёвий тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

сурункали эстроген етишмовчилиги бўлган ўсмир қизларда цитоллиз ва холестаза кўрсаткичлари миқдорига боғлиқ бўлмаган умумий ишқорий фосфатаза миқдори ортиши исботланган;

гипогонадизми бўлган ўсмир қизларда умумий холестерин (ЛПОНП) ва триглицеридлар миқдори ўзаро пропорционал ортиши аниқланган;

илк бор ўсмир қизлар гипогонадизмида тефэстрол ва дидрогестеронни биргаликда қўллаш иккиламчи жинсий аломатларини ривожланишига бевосита таъсири исботланган;

илк бор эстроген етишмовчилиги бўлган ўсмир қизларда 17-бетта-эстрадиол ва тефэстролнинг липидлар алмашинуви кўрсаткичлари ва жигар метаболизмига таъсири аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

гипогонадизми бўлган ўсмир қизларда гормонлар ўрнини босувчи даволаш липид алмашинуви, холестаза ва цитоллиз синдромлари кўрсаткичларига таъсири аниқланган;

жигар метаболик ҳолати фаол бўлган ўсмирқизларгипогонадизмини узок муддатли гормонал даволашга дифференцирланган ёндашув услуби ишлаб чиқилган;

уйғун жисмоний ва жинсий ривожланишга, метаболик ўзгаришларни коррегирлашга имкон берувчигормонлар ўрнини босувчи даволаш дастури такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилигиишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Ўсмир қизларда сурункали эстроген етишмовчилиги ҳолатларини гормоналдаволашнинг клиник-биокимёвий жиҳатларинианиқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Сурункали эстроген етишмовчилиги бўлган ўсмир қизларда цитоллиз ва холестаза кўрсаткичлари миқдори ўзгармаган ҳолатида умумий ишқорий фосфатаза, умумий холестерин (ЛПОНП) ва триглицеридлар миқдори ортиши, 17-бетта-эстрадиол ва тефэстролнинг липидлар алмашинуви кўрсаткичлари ва жигари ҳолатига таъсири аниқланиши ва улар орасидаги

ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гипогонадизми бўлган ўсмирқизларда гормонлар ўрнини босувчи даволаш липид алмашинуви, холестаза ва цитолит синдромларикўрсаткичларига таъсири аниқланиши, жигар метаболит ҳолати фаоллигида узоқ муддатли гормонал даволашга дифференцирланган ёндашув услубини тадбиқ этилиши, уйғун жисмоний ва жинсий ривожланишга, метаболит ўзгаришларни коррегирлашга имкон берувчи гормонлар ўрнини босувчи даволашда сурункали асоратларини камайтириши ва тадбиқ этилганлиги асоратларини камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўсмирлардаги сурункали эстроген етишмовчилиги ҳолатларида клиник-биокимёвий ўзгаришларни аниқлаш ва гормонал даволашнинг замонавий жиҳатлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Репродуктив ёшдаги ўсмирлар ва аёлларда сурункали эстроген танқислиги ҳолатларини ташхислаш ва даволаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 26 августдаги 8н-д/174-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма эстроген танқислиги ҳолатларини ташхислашда клиник-биокимёвий ўзгаришларни аниқлаш, ташхислаш, касаллик кечишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чоратадбирларини қўллашга хизмат қилади;

«Сурункали эстроген танқислиги ҳолатларини даволашда тефэстрол» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 26 августдаги 8н-д/174-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сурункали эстроген танқислиги ҳолатларини даволашда тефэстрол препаратини қўллаш орқали касаллик ривожланиши ва келиб чиқадиган асоратларини олдини олишга хизмат қилади;

ўсмирларда сурункали эстроген етишмовчилиги ҳолатларида клиник-биокимёвий ўзгаришларни аниқлаш ва гормонал даволашнинг янги услулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан, Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази ва унинг Қарши филиали ҳамда Фарғона вилояти Бешариқ туман марказий кўп тармоқли поликлиникаси амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 2 апрелдаги 8н-з/43-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар тиббий ёрдам сифатини оширади, ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш ўсмирлик даврида айниқса, гепато-билиар тизимнинг сурункали касалликларида узоқ муддатли гормонлар ўрнини босувчи даволашни қўллаш орқали асоратларини камайтириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда уларнинг стационарда даволаниш муддатини 5,5 кунга қисқартириш билан

даволаш харажатларини 19,5% камайтириш хисобига иқтисодий самарадорликка имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркибикириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 128 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ўсмир қизлардаги сурункали эстроген етишмовчилиги ҳолатларини даволашга замонавий ёндашувлар**» деб номланган биринчи бобида, ўсмир қизлардаги сурункали эстроген танқислиги ҳолатларини даволашда замонавий ёндашувлар ҳақида замонавий тушунчалар берилган. Ўсмир қизларда гипогонадизмни ривожлантиришнинг этиопатогенетик механизмлари келтирилган. Сурункали эстроген танқислиги ҳолатларини замонавий терапияси ва унинг функционал ва метаболик жараёнларга таъсири тавсифланади.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ҳамда қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида, тадқиқот объектлари, материаллари ва усуллари ақс этирилган, ўтказилган тадқиқотларнинг қисқача тавсифи келтирилган. Ушбу мақсадда ЎЗР ИИАРТМ акушерлик ва гинекология клиникасида 13-18 ёшдаги 107 нафар ўсмир қиз гипо-гипогонадотропик гипогонадизм ташхисига текширилди. Қиёсий жиҳатдан жисмоний ва жинсий ривожланишнинг асосий кўрсаткичлари ўрганилиб, анамнестик маълумотлар аниқланди.

Ўсмир қизларининг бўйи ва ривожланишини мониторинг қилиш ва баҳолаш учун ЖССТ стандартларига мувофиқ ўсишни баҳолаш эгри ўлчами ишлатилди.

Ортга қайтас гипогонадотропик ва гипергонадотропик гипогонадизмнинг ташхиси функционал имтихонлар ўтказиш билан, гормонал тадқиқотлар асосида ўрнатилди. Даволашдан аввал ва ўтказилаётган терапия вақтида жигар функционал метаболик фаолияти ҳолатини аниқлаш учун биокимёвий тадқиқотлар ўтказилди. Барча беморларнинг бачадон ва тухумдонлари, жигар ва ўт пуфагининг ултратовуш текшируви даволашдан аввал ва ўтказилаётган терапия вақтида амалга оширилди. Анамнезни тўплашда, қизлар аввалдан тегишли мутахассис рўйхатида турган, гепато-билиар тизимнинг касалликлари ва сурункали касалликларни аниқлашга алоҳида эътибор қаратилди. Бундан ташқари, махсус ишлаб чиқилган анкета учун сўровномалар тўлдирилди.

Ситолиз ва холестаза синдромининг ўрганилаётган кўрсаткичларини чуқур таҳлил қилиш, шунингдек, липид спектрининг икки солиштирма гуруҳни даволашда биз 2 клиник кичик гуруҳларини ажратиб олдик: биринчи гуруҳ анамнезида гепато-билиар тизим касалликлари бўлмаган қизлар ($n = 36$), иккинчи гуруҳ- касаллик тарихида гепато-билиар тизим касалликлари бўлган беморлар ($n=57$). Шундай қилиб, 42та қизга 17-бета-эстрадиол гормонларни алмаштириш терапиясини дидрогестерон билан биргаликда тайинлашди, улардан 23тасининг касаллик тарихида гепато-билиар тизими касалликлари мавжуд (1А кичик гуруҳи) ва 19таси анамнези ГБС касалликларисиз (1Б кичик гуруҳи) – бу қизлар 1 гуруҳига кирди. 2 гуруҳга ГАТ сифатида тефэстрол билан бирга дидрогестерон қабул қилган, 34тасининг анамнезида гепато-билиарли тизими касалликлари мавжуд бўлган (2А кичик гуруҳи) ва 17тасининг анамнезида ГБС касалликлари учрамаган (2Б кичик гуруҳи) 51 нафар ўсмир қизлар киритилди. Бундан ташқари, биз тефэстрол ва дидрогестерон олган сурункали ГБС ($n=14$) касалликлари бўлган беморларни бир гуруҳга ажратдик (3А кичик гуруҳи).

Олинган маълумотларга ЕХСЕЛІ пакетида ишлаб чиқилган дастурлар ёрдамида Пентиум-4 компютерида статистик ишлов берилди. Ўртача қийматлардаги фарқлар $P<0,05$ нинг аҳамиятли даражасида аниқ деб ҳисобланди. Шу билан бирга, клиник ва лаборатория тадқиқотларини статистик қайта ишлаш бўйича мавжуд кўрсатмаларга амал қилинди.

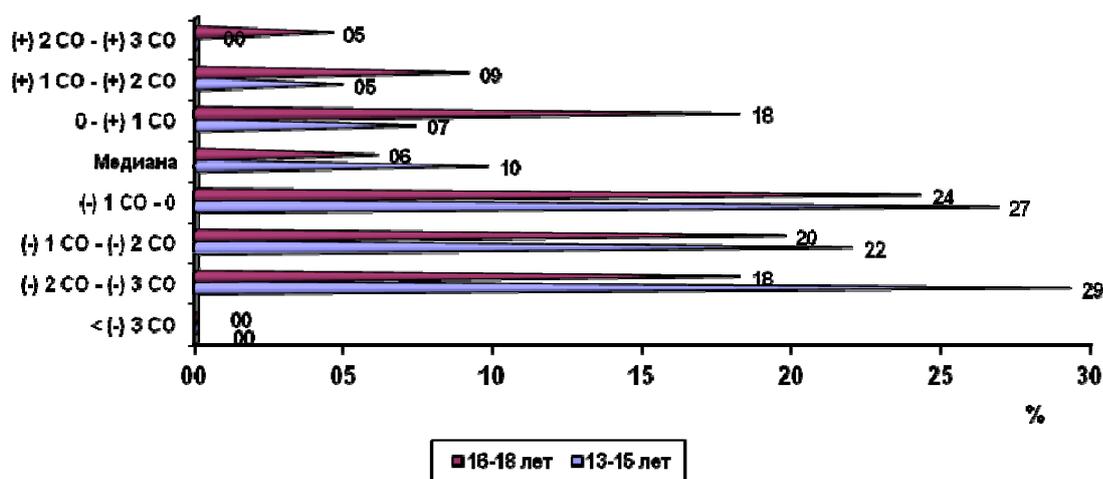
Диссертациянинг «**Гипогонадизмнинг турли шакллари бўлган ўсмир қизларда репродуктив тизимнинг ҳолати**» деб номланган учинчи бобида, гипогонадизмнинг турли шакллари бўлган ўсмир қизларда репродуктив тизимнинг ҳолати акс эттирилган.

Гипогонадизм билан кузатилган гуруҳдаги перинатал патологияни таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, турли хил гипогонадизация шаклидаги қизларнинг оналаридан эрта туғилишлари, 6,6% ва 7,7% тенг частотадаги ҳолларда содир бўлган. Гипогонадотропик гипогонадизмли қизларнинг 9,3% фоизи ва гипергонадотропик гипогонадизмли қизларнинг 13,5% фоизи асфиксияда туғилган. Гипогонадотропик гипогонадизмли қиз болаларнинг 7,7%да ва гипергонадотропик гипогонадизмли қизларнинг 2,6%да туғилиш травмаси бўлган.

Янги туғилган чақалоқлик даври ва ҳаётнинг биринчи йили нормалардан сезиларли фарқ қилмаган.

Соматик касалликнинг таҳлили шуни кўрсатдики, текширилган беморларнинг деярли ҳар иккинчиси, у ёки буэктроноген патологияга чалинган. Бироқ, аниқланиш даражасида айрим гуруҳлардаги фарқлар мавжуд эди. Гипергонадотропик гипогонадизмли қизлар кўпинча юрак-томир ва сийдик-жинсий тизимларнинг нуқсонларидан азият чеккан. Шуниси диққатга сазоворки, бошланғич тухумдон етишмовчилиги бўлган қизларнинг анамнези, кўпинча юқумли вирусли касалликлар (сув чечак, эпид. паротит, қизамиқ) билан кучайган.

Сўровда қатнашган қизларнинг бўй ва вазн кўрсаткичларини таҳлил қилишда фарқлар бисёр. Касалликнинг шаклидан қатъи назар, ўсишнинг энг кўп кечикиши 13-15 ёшларда қайд этилган (1-расм).



1-расм. Тадқиқ қилинган қизлар орасида ёшга нисбатан вазн кўрсаткичлари

Келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, 13-15 ёшда текширилган қизлар орасида, 78,0 ҳолатларда, тана вазнининг кўрсаткичлари (-)1CO до (-)3CO диапазонида қайд этилди, улардан 22,0%да (-)1CO – (-) 2 CO медианида ва 29,3%да (-)2CO – (-) 3CO медианида, бу тана вазнининг кўрсаткичини камлигини кўрсатади. 16-18 ёшдаги ўсмир қизларда тана вазнининг паст кўрсаткичлари камроқ қайд этилган, шунинг учун 19,7%да тана вазнининг кўрсаткичлари (-)1CO – (-) 2CO медианида ва 18,2%ники (-) 2CO – (-) 3CO оралиғида.

Ортиқча вазн 13-15 ёшли қизларнинг 2(4,9%)тасида қайд этилди, уларнинг кўрсаткичлари (+)1CO – (+)2CO медианида эди. Ёш катталашган сайин, ортиқча тана вазнининг тез-тез учраб туриши сезиларли даражада ошди, 16-18 ёшдаги қизларнинг 13,6% да кўрсаткичлар (+)1CO – (+)2CO (9,1%) ва (+)2CO – (+)3CO (4,5%) оралиғида қайд этилди.

Баланд бўйли қизлар 13-15 ёшда 2,4% учради, уларнинг диапазони (+) 1CO - (+) 2CO медианида ва 16-18 ёшда - 10,6%, улардан 7,6% (+) 1CO - (+) 2CO медианида ва 3,0% (+) 2CO - (+) 3CO оралиғида. Бунинг сабаби шунга

боғлиқ бўлса керакки, текширилган қизлар ва ўсмир қизлар орасида гипогонадотропик гипогонадизми бўлган беморлар устунлик қилди.

Гипогонадизмга эга бўлган барча ўсмир қизларга кариотипни аниқлаш билан бирга, тиббий-генетик консультация ўтказилди. Гипогонадотропик гипогонадизмга эга бўлган барча ўсмир қизларда нормал, аёлларга ҳос 46XX аниқланди. Хромосомаларнинг сони ва тузилишининг ҳеч қандай бузилиши аниқланмади. Шу пайтнинг ўзида, гипергонадотропик гипогонадизмли ўсмир қизлар гуруҳида хромосомаларнинг сони ёки таркибида бузилишлар аниқланди. Шундай қилиб, Шерешевский-Тернер-45XO синдроми (гонад дисгенезиясининг одатдаги шакли) ташхиси 9 (17,6%)та ўсмир қизларда аниқланди. Касалликнинг ушбу шакли бўлган барча беморларда дисембриогенез стигмалари мавжуд еди. Аралаш шакл-46XY (тестикуляр, ассиметрик дисгенезия) биз текширган беморларнинг 2(3,9%)тасида топилган.

Гипо- ва гипергонадотропик гипогонадизмли ўсмир қизларнинг жинсий ривожланишининг бошланғич даражасини баҳолаш, касалликнинг шаклидан қатъи назар, иккинчи даражали жинсий хусусиятларнинг кўриниши препубертат даврдаги қизларга мос келишини кўрсатди. 13-15 ёшда жинсий ривожланиш этишмовчилиги 4-6 йил бўлиб, ёши ошгани сайин ортиб бормокда.

Ёшдан қатъий назар, кичик тос органларининг ултратовуш текшируви, бачадон ва тухумдонларнинг кескин кичрайишини аниқлади. Барча текширилган қизларда ўткир гипопластик бачадон кузатилди (1-жадвал).

1-жадвал.

Гипогонадизм шаклига қараб, ўсмир қизларда ултратовуш текширувига кўра, бачадон ва тухумдонларнинг ўлчамлари

Кўрсаткичлар	Гипогонадотропик гипогонадизм		Гипергонадотропик гипогонадизм		назорат	
	13-15 ёш (n=25)	16-18 ёш (n=26)	13-15 ёш (n=16)	16-18 ёш (n=40)	13-15 ёш (n=16)	16-18 ёш (n=40)
тухумдон						
Ўнг	13,88±0,56 ^{^^^}	14,58±0,83 ^{^^^}	12,2±0,91 ^{^^^}	14,68±0,84 ^{^^}	29,38±0,13	29,8±0,31
	10,8±0,69 ^{^^^}	10,9±0,63 ^{^^^}	10,9±0,59 ^{^^^}	11,18±0,66 ^{^^}	18,75±0,19	20,20±0,20
Чап	14,8±0,63 ^{^^^}	14,3±0,78 ^{^^^}	11,9±0,76 ^{**^^}	15,1±0,86 ^{^^^}	29,13±0,30	30,40±0,13
	11,2±0,63 ^{^^^}	12,1±0,61 ^{^^^}	10,3±0,53 ^{^^^}	11,74±0,61 ^{^^}	18,8±0,33	20,60±0,40
Бачадон						
Узунлиги	18,0±1,21 ^{^^^}	19,35±1,65 ^{^^}	17,2±2,68 ^{^^^}	21,9±1,3 ^{^^^}	49±0,09	51,0±0,41
Олди-орқа	9,96±0,88 ^{^^^}	11,73±1,15 ^{^^}	10,6±1,76 ^{^^^}	12,45±0,89 ^{^^}	28,69±0,35	31,6±0,36
кўндаланг	15,1±1,5 ^{^^^}	17,6±1,51 ^{^^^}	14,69±1,96 ^{^^}	19,24±1,18 ^{^^}	45,56±0,20	47,8±0,31

Изоҳ: * - гипо ва гипер орасидаги маълумотлар аниқлиги ёшга асосан (** - P<0,01); ^ – назорат гуруҳига нисбатан маълумотлар аниқлиги (^-P<0,05; ^^ - P<0,01; ^^^ - P<0,001)

Шуниси эътиборлики, гипергонадотропик гипогонадизмда, плазма эстрадиолининг деярли бир хил кўрсаткичларида бачадоннинг катталиги 2-7 ёшдаги қизларга ҳосдир, гипогонадотропик гипогонадизацияси бўлган

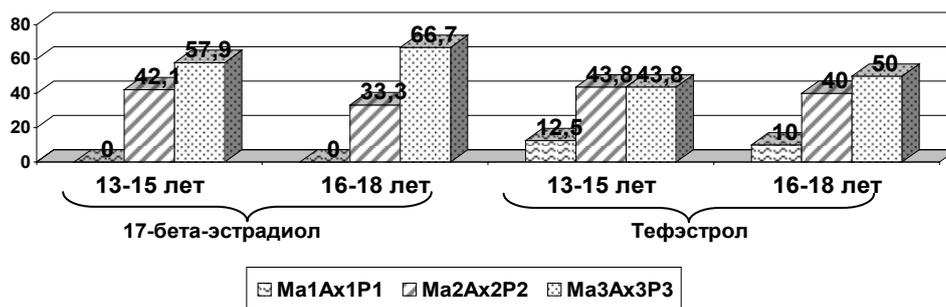
беморларда бачадон 7-9 ёшдагига ҳос. Тухумдонларнинг ўлчами ҳам ёшга нисбатан анча паст бўлиб, аммо гипергонадотропик гипогонадизмда уларнинг ҳажми жуда катта ўзгарувчан диапазонга эга бўлади.

Жинсий ривожланиш кечикишининг клиник кўринишлари гипозстрогенияга асосланган бўлиб, унинг яққол кўриниши, асосан касалликнинг клиник кўринишини белгилайди. Индивидуал қийматларнинг ўзгариши шу қадар паст еди ки, улар нейтрал ва препубертат даврининг бошидаги қизлардаги плазма эстрадиол даражасига тенг келди. Шундай қилиб, кичик ёш гуруҳидаги гипогонадотропик ва гипергонадотропик гипогонадизмга эга бўлган ўсмир қизлардаги эстрадиол концентрацияси $42,9 \pm 3,80$ пмол/мл ва $42,6 \pm 3,89$ пмол/мл тенг, катта ёш гуруҳида: $38,8 \pm 3,77$ пмол/мл ва $39,01 \pm 3,01$ пмол/мл га тенг чиқди. Шу вақтнинг ўзида, назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар $211,1 \pm 6,77$ пмол/мл ва $257 \pm 16,97$ пмоль/мл га тенг эди. Кўпгина текширилган қизларда тиронд гормонлар ва ТТГ даражаси нормал қийматлар доирасида бўлди. Умумлаштирилган маълумотларнинг ўртача қийматлари, таққослаш гуруҳларида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқламади. Индивидуал кўрсаткичлар таҳлили шуни кўрсатдики, гипогонадизмли беморларнинг 9,8% да минимал фаолликдаги гипотиреоз аниқланди.

Диссертациянинг «**Гормонлар ўрнини босувчи даволашнинг клиник таъсирини қиёсий баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида, гормонларни алмаштириш терапиясининг турли усуллари кўллашнинг клиник самарадорлиги баҳоланган. Ҳаётнинг пубертал даврида ГАТнинг асосий вазибаларидан бири, жинсий ривожланиш етишмовчилигини бартараф этиш, аёл фенотипини шакллантиришдир. 1 йил давомида узлуксиз гормон терапияси билан даволаш натижалари, биринчи навбатда ИМТда жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари динамикасида, статистик муҳим гуруҳли фарқлар йўқлигини кўрсатди. Терапевтик гуруҳлардаги ИМТ қиймати ижобий динамикага эга еди. 17-бета-эстрадиолни қабул қилганда, медиан 0 даражаси 7,1% га ошди, таққослаш гуруҳида еса 13,8%га ўсиш кузатилди. (-)1СО – (-)2 СО медианида 16,7% ташкил этди, бу еса дастлабки кўрсаткичдан 7,1% га камдир. (-)1СО-0 медианида 23,8% ташкил этди, бу дастлабки рақамлардан 7,2% га пастдир. (+)1СО дан (+)2СО гача бўлган ораликдаги кўрсаткичнинг сезиларли даражада ортиши, ўсишнинг томонга 2.3% фарқни ташкил этди. 0 - (+)1СО оралиғида бу кўрсаткич 28,6% гача кўтарилди. Тефэстрол қабул қилиш гуруҳида (-)2СО дан (-)3СО оралиғидаги ўсиш кўрсаткичлари 9,2% гача, (-) 1СО - (-) 2 СО медианида 15,4% гача пастлашди ва медиан ичида статистик жиҳатдан биров камайди.

Тефэстролнинг киритилиши билан даволаш иккинчи даражали жинсий хусусиятларнинг секин ривожланишини кўрсатди. Терапияни яқунлаш бўйича жинсий ривожланишнинг умумий кўрсаткичи, таққослаш гуруҳидаги кўрсаткич билан солиштирганда анча паст бўлди. 1 йил давомида ГАТ қабул қилиш фониди БПРни ҳисоблашда биз қуйидаги маълумотлар олдик. 1 гуруҳда кўрсаткичлар қуйидагича: $Ma1Ax1Pb1 - 0$, $Ma2Ax2Pb2 - 17$ (40,5%),

Ma3Ax3P63 - 25 (59,5%). Тефэстрол ва дидрогестеронни қабул қилишда кўрсаткичлар Ma1Ax1P61 - 5 (14,7%), Ma2Ax2P62 - 14 (41,2%), Ma3Ax3P63 - 15 (44,1%)га тенг эканлигини кўрсатди. Даволаш йили охирига келиб, сут безлари ривожланиши ГАТнинг ҳар икки усулларида МА2-3га мос, ултратовуш мониторинг, ишлатилган дори воситаларининг ҳеч бири, сут безлари тўқималарининг тўлиқ ривожланишига олиб келмаганлигини хулоса қилиш имконини берди (расм 2). 17-бета-эстрадиол ва дидрогестеронни қабул қилганда, майда тўр структура шаклланиши билан сут безларининг аниқ ривожланиши кузатилди.



2-расм. Гормонларўрнини босувчи даволаш усулларида 1 йилдан сўнг иккинчи даражали жинсий хусусиятларни аниқлаш динамикаси

Тэфэстрол ва дидрогестеронни қабул қилган беморларни УЗ текширишда, каналларнинг етарли даражада визуализацияси мавжуд эмаслиги аниқланган. Эмгич орти майдонининг визуализацияси яхши, аммо ултратовуш архитектураси бузилган. Ма3да ўсмир қизларда сут безларини визуал ўрганиш билан ултратовуш текшируви асосий масса ёғ қатлами эканлигини ва сут безлари базал строманинг нозик, зич қатлами билан ифодаланганлигини кўрсатди. Уларнинг ўсиши асосан ёғ тўқимаси ҳисобидан амалга ошган. Шу билан бирга, динамик УЗ назорати, ҳеч бир ҳолатда, ишлатиладиган дори воситаларини қўллашда, сут безлари ва эндометрияда гиперпластик жараёнлар қайд этилмаганлигини аниқлади.

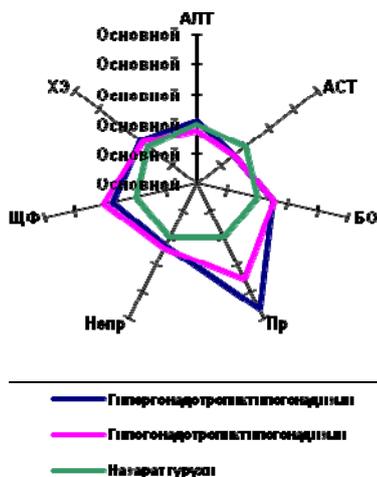
Иккала гуруҳдаги беморларда хайзкўришга ўхшаш реакция 1-2 ой давомида ГАТ препаратларини даврий қабул қилиш билан бошланди. 17-β-эстрадиол ва дидрогестеронни қўллашда, унинг ўртача давомийлиги $4 \pm 0,3$ кун, тефэстрол ва дидрогестерон қўлланганда – $3 \pm 0,4$ кунни ташкил этди.

Сивороткалиэстрадиол концентрацияси терапияни қиёслаш услубида сезиларли даражада фарқ қилди ва ГАТ услубининг клиник самарадорлигини аниқлади. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ГАТ фонида даволаш гуруҳларида ёши қанча бўлишидан қатъий назар, ўртача эстрадиол даражаси, пубертат даврдаги қизларнинг кўрсаткичларидан статистик даражада паст эди ($P < 0,001$). Маълумки, эстрадиол даражасининг мутлақ қийматлари хайз кўрувчи ва хайз кўрмайдиган қизларда сезиларли даражада фарқланади. 13-15 ёшли ўсмир қизларда 17-бета-эстрадиол ва дидрогестерон препаратлари билан даволаниш даврида сивороткалиэстрадиолнинг ўртача қиймати

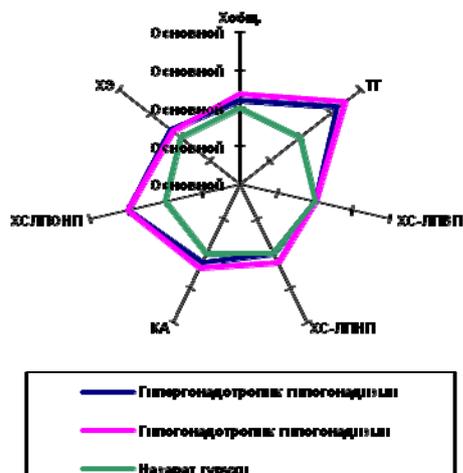
119,6±3,2 пмол/л ни ташкил этди, катта ёшдаги гуруҳда бу рақам 120,6±1,77 пмол/л тенг бўлди. Тефэстрол ва дидрогестеронни каби эстерогенсифат препаратлар қабул қилган қизларда, ўртача сивороткали эстрадиол миқдори 13-15 ёшли беморларда 94,3±2,5 пмол/л ва 16-18 ёшдаги беморларда 94,42±2,13 пмол /л ни ташкил қилди.

Диссертациянинг «Гипогонадизмли ўсмир қизлардаги цитализ, холестаза ва липид метаболизми кўрсаткичларига гормонлар ўрнини босувчи даволашнинг таъсири»деб номланган бешинчи бобида, касаллик шаклига қараб, гипогонадизмли ўсмирларда цитализ ва холестаза синдромининг пайдо бўлиш тезлиги, шунингдек, ГАТнинг улар кўрсаткичларига таъсири келтирилган.

Гипогонадотропик гипогонадизми бўлган 51 нафар бемор ва гипергонадотропик гипогонадизм билан оғриган 56 нафар беморда цитализ ва холестаза синдроми кўрсаткичлари хусусиятлари аниқланди. Гипергонадотропик гипогонадизм ва гипергонадотропик гипогонадизми бўлган беморларда АЛТ фаоллигининг камайишига белгиланди. Гипергонадотропик гипогонадизмли бўлганларда цитозол АСТнинг фаоллиги дастлабки қийматдан ўртача паст бўлиб чиқди. Ишқорий фосфатаза фаоллигининг динамикаси бир томонлама ҳаракат кўринишида эди (3-расм).



3-расм. Гипогонадизмли ўсмир қизларда цитализ ва холестаза синдроми кўрсаткичлари



4-расм. Гипогонадизмли ўсмир қизларда липид алмашинувининг кўрсаткичлари

Шундай қилиб, гипергонадотропик гипогонадизмли ўсмирларда ишқорий фосфатаза фаоллиги ўртача 39%га сезиларли даражада ошиши кузатилди. Гипогонадотропик гипогонадизм билан оғриганлар гуруҳида шунга ўхшаш, бироқ яққол кўринишли динамика кузатилди, яъни, қонда ишқорли фосфатазининг фаолияти дастлабки даражадан ошди.

Гипогонадизмли ўсмир қизларда қонда триглицеридлар даражасининг динамикаси, эҳтимол, липопротеинлипаза ферментининг паст фаоллиги билан бир томондан, бошқа томондан, адипоцитларда липолиз жараёнининг

дисфункционал бузилишлари фонида фаоллашиши билан боғлиқликда асосланади (4-расм).

Кузатилган холестерин динамикаси, гипогонадизм турига кўра атерогенлик коэффициентининг кўпайишини кўрсатади. Олиб борилган тадқиқотларимизда ХС-ЛПВП даражасининг ишончли пасайиши кузатилмади, бу эса бу ёшда қон томир касалликларининг ривожланишини инкор этади. 17-бета-эстрадиолни қабул қилиш даврида гипогонадизмли беморларда ситоллиз ва холестазининг ўрганилаётган кўрсаткичлари ўзгаришсиз қолди (2-жадвал). Ушбу дори-дармонларни қабул қилишнинг 1 йилдан сўнг, ҳар икки гуруҳда ҳам ИФ ва холинэстераза даражаси деярли ўзгаришсиз қолди.

2-жадвал.

Гипогонадизмли ўсмир қизларда ГАТнинг турли хилларида жигар функциясининг аниқланган биокимёвий кўрсаткичлари

кўрсаткичлар	1Б (n=19)			2Б (n=17)		
	Даволашдан олдин	6 ойдан сўнг	1 йилдан сўнг	Даволашдан олдин	6 ойдан сўнг	1 йилдан сўнг
Анамнезда ГБС касаллигисиз						
АЛТ	7,42±0,65	6,68±0,39	6,37±0,22	5,5±0,57	6,1±0,21	6,3±0,21
АСТ	15,89±1,18	14,26±0,46	13,41±0,93	12,14±1,1	12,72±0,49	13,21±0,41
Билирубин умумий	12,11±2,35	9,10±0,33	9,49±0,51	7,34±0,51	7,17±0,48	7,62±0,50
Тўғри чизиқли	3,17±0,64	1,95±0,17*	1,39±0,25	0,11±0,1	0,26±0,14	0,36±0,19
эгри чизиқли	8,91±1,82	7,43±0,47	8,1±0,33	7,23±0,54	6,31±0,48	7,96±0,52
ИФ	145,90 ±20,24	144,41 ±16,11	144,14 ±19,82	133,41 ±15,70	115,11 ±10,52	118,10 ±14,91
Холинэстераза	8519,1 ±404,31	8378,71 ±213,4	7902,32 ±343,43	8174,33 ±398,01	7996,86 ±446,78	8298,86 ±342,62
Анамнезда ГБС касаллиги билан						
	1А (n=23)			2А (n=34)		
АЛТ	5,57±0,59	8,14±0,77* *	9,14±0,76* *	7,38±1,65	8,29±1,1	11,6±1,32
АСТ	11,29±1,20	15,71±0,94 **	18,57±1,31 ***	16,6±1,65	14,6±1,1	19,82±1,51
Билирубин умумий	7,36±0,55	8,1±0,54	11,14±1,39 *	14,7±2,88	10,86±1,73	14,8±2,28
Тўғри чизиқли	0,11±0,10	0,81±0,26*	1,1±0,50	3,13±0,92	2,19±0,56	3,36±0,68
эгри чизиқли	7,26±0,58	7,25±0,48	10,1±1,01* 1	11,79±2,04	8,86±1,38	11,43±1,61
ИФ	91,89 ±4,34	143,74 ±9,32***	101,93±7,21	176,8 ±16,0	147,27 ±15,29	145,5 ±12,66
Холинэстераза	8849,14 ±395,91	8251,0 ±397,22	9962,5 ±229,7* 1	10112,36 ±1003,41	8840,1 ±502,984	8537,2 ±67,98

Изох * - кўрсаткичларнинг аниқлиги даволанишдан олдин, 6 ойдан сўнг ва 1 йилдан кейин (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001)

Анамнезида ГБС касаллиги бўлмаган, гипогонадизмли ўсмир қизларда анъанавий ГАТдан фойдаланиш, қолган кўрсаткичлар барқарорлиги ($p < 0,05$) фониди, ХС-ЛПВП ва ХС-ЛПНП ларнинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошганлигини аниқлади. Тефэстрол ва дидрогестерон ишлатилган кичик гуруҳда, ўрганилаётган кўрсаткичларда статистик жиҳатдан аҳамиятли ўзгаришлар кузатилмади. ГАТ фониди липид алмашинувининг бошқача динамикаси анамнезида ГБС касаллиги бўлган гипогонадизмли ўсмир қизларда қайд этилди (жадвал. 3). 1Б кичик гуруҳдаги ўтказилган терапия 1 йилдан сўнг холестерин даражасининг ишончиз олиб келди.

3-жадвал.

Гипогонадизмли ўсмир қизларда турли хил ГАТ схемалари қўллангандаги липид алмашинувининг динамикаси

Показатели	1Б (n=19)			2Б (n=17)		
	Даволашдан олдин	6 ойдан сўнг	1 йилдан сўнг	Даволашдан олдин	6 ойдан сўнг	1 йилдан сўнг
Анамнезида ГБС касаллигисиз						
Холестерин	4,16±0,18	4,27±0,15	4,57±0,19	3,86±0,19	3,95±0,15	4,34±0,23
Триглицеридлар	1,18±0,44	1,47±0,25	1,25±0,23	1,11±0,12	1,59±0,24	1,26±0,22
ХС-ЛПВП	1,03±0,07	1,12±0,04	1,23±0,05*	1,03±0,06	1,12±0,04	1,20±0,06
ХС-ЛПНП	1,62±0,15	2,53±0,17	2,81±0,19*	2,39±0,16	2,37±0,17	2,49±0,18
ХС-ЛПОНП	0,54±0,06	0,67±0,11	0,57±0,09	0,63±0,07	0,69±0,06	0,65±0,07
Анамнезида ГБС касаллиги бўлганда						
	1А (n=23)			2А (n=34)		
Холестерин	3,78±0,02	3,82±0,13	4,45±0,25*	4,21±0,36	4,51±0,31	4,58±0,38
Триглицеридлар	1,55±0,24	1,32±0,10	1,46±0,20	1,12±0,35	1,68±0,67	1,23±0,37
ХС-ЛПВП	1,20±0,03	1,11±0,06	1,28±0,03	1,10±0,08	1,12±0,08	1,21±0,06
ХС-ЛПНП	1,91±0,08	2,17±0,02*	2,53±0,23*	2,59±0,33	2,87±0,25	2,96±0,34
ХС-ЛПОНП	0,71±0,11	0,60±0,05	0,67±0,09	0,83±0,06	0,78±0,07	0,81±0,06

Изоҳ * - кўрсаткичларнинг аниқлиги даволанишдан олдин, 6 ойдан сўнг ва 1 йилдан кейин (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

II Б кичик гуруҳида холестерин миқдори статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошмаганлиги кузатилди, 12 ойлик даволашда ушбу кўрсаткичнинг ўсиши дастлабки даражадан 12,4% ни ташкил етди.

Ўсмир қизлардаги гипогонадизмда гормонларни алмаштириш терапиясининг узоқ муддатли қабул қилинишининг аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда, биз ўткир босқичдан ташқарида (n=14) гепато-биллиар тизимнинг сурункали касалликлари билан беморларнинг кичик гуруҳини ажратдик.

1 йиллик терапия фониди гипогонадизмли ўсмир қизларда ушбу намунадаги текширув маълумотларини таҳлил қилиш, АЛТ фаолиятининг дастлабки кўрсаткичларга нисбатан статистик жиҳатдан, аҳамиятли фарқланмайдиган барқарор қийматларини кўрсатди. 12 ойлик терапиядан сўнг гипогонадизми бўлган бемор қизларда (3А кичик гуруҳ) АСТнинг фаолияти бўйича олинган маълумотларни таҳлили, дастлабки қийматдан 19%га ошиб 19,82±1,51 мЕ/л ни ташкил этганини кўрсатди, бошланғич

қиймати $16,6 \pm 1,65$ мЕ/л ($p > 0,05$) эди. ГБС касалликлари билан оғриган беморларда тефэстрол ва дидрогестеронни ўз ичига олган терапия, бутун даволаниш даврида холестатик ва ситолитик жигар функцияларининг барқарор кўрсаткичлари билан тавсифланади. Тефэстрол ва дидрогестеронни қабул қилган бемор қизларнинг ушбу кичик гуруҳида, липид метаболизми кўрсаткичлари сезиларли ўзгаришларга учрамади, мутлақ қийматлар референс қийматлар доирасида қолди.

ХУЛОСА

1. Гипо - ва гипергонадотропик гипогонадизмга эга бўлган ўсмир қизларнинг 50,5%да бўй-вазн кўрсаткичлари ёшга боғлиқ меъёрларга мос келмаслиги аниқланди, жисмоний ривожланишнинг кечикиши белгилари 13-15 ёшда аниқ намоён бўлади ва --2СО - -3СО оралиғидан жой олади. Гипогонадизм шаклидан қатъи назар, жинсий ривожланиш етишмовчилиги 4 йилдан кўп бўлиб, беморларнинг ёши ортиши билан ортади (13-15 ёш $-5,1 \pm 0,01$ йил ва 16-18 ёш $-6,2 \pm 0,01$ йил).

2. Тефэстрол ногормонал ўсимликпрепаратидан фойдаланилган ГАТ, физик ва жинсий ривожланиш параметрларини такомиллаштириш нуқтаи назаридан, анъанавий ГАТ билан самарадорлиги жиҳатидан солиштирилми эди. Шундай қилиб, даволанишнинг 1 йилида, 17-бета-эстрадиол қабул қилганда жисмоний ривожланишида нуқсон бор беморларнинг сони 57,9% дан 40,5% гача, тефэстролни қабул қилишда 46,2% дан 30,8% гача камайди. ГАТни 1 йил қабул қилганидан сўнг, жинсий ривожланиш етишмаслиги, қизларнинг ҳар иккала гуруҳида деярли 2 мартага камайди: 17-бета-эстрадиол қабул қилганларда $5,7 \pm 0,01$ йилдан $2,1 \pm 0,001$ йилгача ($P < 0,05$), тефэстрол қабул қилганда $5,3 \pm 0,01$ йилдан $2,4 \pm 0,001$ йилгача ($P < 0,05$).

3. Беморларнинг ҳар икки гуруҳида сиворотка эстрадиоли концентрациясининг ижобий динамикаси аниқланди, аммо 17-бета-эстрадиолни қабул қилишда тефэстрол ($P < 0,3$) олган қизлар гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли 1,3 ўсиш кузатилди.

4. 17 - β -эстрадиоллипреорал ГАТ ва дидрогестерон билан бирга даволашнинг 1чи йили давомида, анамнезида ГБС касалликлари мавжуд бўлган бемор қизларда АЛТ, АСТ, умумий билирубин ва унинг фракциялари, ишқорий фосфатаза ва холинестераза, шунингдек, умумий холестерин ва ХСЛПНП концентрациясининг, дастлабки қийматларга нисбатан сезиларли даражада ортиши қайд этилди. ГБС касалликлари бўлмаган қизлар анамнезида, даволаниш йили давомида ўрганилаётган кўрсаткичлари барқарор бўлиб қолмоқда.

5. Гипогонадизмга эга бўлган ўсмир қизларда тефэстрол ва дидрогестеронни ўз ичига олган ГАТ, липид алмашинувининг доимий кўрсаткичлари билан холестатик синдром ва ситолитизмнинг барқарор кўрсаткичларини намоён этади. Беморларнинг ушбу гуруҳида сурункали ГБС касалликларининг мавжудлиги ўрганилаётган биокимёвий кўрсаткичларга таъсир қилмайди.

6. Сурункали эстроген етишмовчилиги бўлган ўсмир қизларга 10 мг дидрогестерон билан бирга 2мг 17-бета-эстрадилни ўз ичига олган препаратлардан узоқ муддатли ГАТ тайинлаш тавсия этилади. Анамнезида ГБС касаллиги ёки унинг сурункали шаклларига ишора бўлган бемор қизларга, муқобил усул сифатида, 10мг 10-кунлик дидрогестерон курслари ва 5 мг тефэстролни доимий равишда қабул қилиш тавсия этилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА И
ГИНЕКОЛОГИИ**

ШАМСУТДИНОВА ЭЛЬВИРА ФАРИДОВНА

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТНЫХ
СОСТОЯНИЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ**

14.00.01– Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ - 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2017.3.PhD/Tib264

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский(резюме)) размещен веб-странице научного совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Иргашева Севара Уткуровна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Зуфарова Шахноза Алимджановна**
доктор медицинских наук

Хаджиметов Абдугафур Ахатович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский институт усовершенствования врачей**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в «__» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail @tashpmi. uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №____), (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 год.

(Протокол рассылки № ____ от _____ 2019 года).

А.В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Э.А. Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы одной из самых актуальных проблем в современном акушерстве и гинекологии стали врожденные дефекты репродуктивной системы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... проблема репродуктивного здоровья находится в центре внимания ученых всего мира»¹. Особое внимание уделяется подростковому периоду, «... эта возрастная группа определяет здоровье будущих поколений, которое в первую очередь формирует фон и содержание различных гинекологических заболеваний и потенциальных акушерских патологий»². Выявление гипогонадизма у девушек-подростков, предполагает назначение длительной гормональной терапии, что в свою очередь, требует соблюдения принципа эффективности и безопасности используемого метода, разработки эффективных мер профилактики возможных осложнений.

В современном мире, уделяется особое внимание исследованиям в области акушерства и гинекологии, которые направлены на охрану репродуктивного здоровья: раннее выявление, лечение и профилактику заболеваний репродуктивной системы, нарушений полового развития, врожденных заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, включая гипогонадизм. В связи с этим, одним из важнейших аспектов исследований в этом направлении, является выявление причин гипогонадизма, исследование функций печени, изучения её клинико-биохимических и иммунологических показателей, влияния гормонального лечения на цитолиз и холестаза, при хроническом дефиците эстрогенов. Одной из актуальных проблем, стоящих перед специалистами в данной области, является поиск новых безопасных средств медикаментозного лечения хронического дефицита эстрогенов у подростков и определение рациональных лечебно-профилактических мер.

В нашей стране реализуются широкие программы по улучшению системы социальной защиты и здравоохранения населения страны, включая раннюю диагностику и лечение заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Стратегическими действиями в пяти приоритетных областях Республики Узбекистан на 2017-2021 годы были определены: «... продвижение медицинских и социально-медицинских услуг населению, пропаганда здорового образа жизни среди населения, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений, прежде всего, его основной задачей является дальнейшее реформирование системы скорой и неотложной медицинской помощи, укрепление здоровья семьи, защита материнства и детства»³. В связи с этим, важно повысить качество

¹WorldHealth Organization, 2017, <http://www.who.inthealthinfostatistics>.

²Борисенко М.Ю., Уварова Е.В. Современные представления об этиологии и патогенезе вторичной аменореи у девочек-подростков (аналитический обзор) //Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2016. - № 4(69). - С. 27-47.

³Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годах» от 7 февраля 2017 года.

медицинских услуг населению, особенно в разработке современных методов диагностики и лечения гормональной недостаточности у подростков и женщин репродуктивного возраста.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных такими нормативными документами, как Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года «О стратегии дальнейшего развития Республики Узбекистан» № ПФ-4947, Указ Президента Республики Узбекистан от 2 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане на 2016–2020 годы» № ПК-2650, Постановление Правительства Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной и медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» № ПК-3071, от 20 июня 2017 года и связанных с этой деятельностью реализации задач, указанных в других нормативно-правовых актах.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В современной научной литературе, последствия дефицита эстрогенов у женщин периода естественной менопаузы и при синдроме постовариоэктомии освещены достаточно подробно. Многочисленными исследованиями доказано, что у данной категории пациенток, гипоестрогения является причиной целого ряда системных нарушений, в частности нарушения обмена липидов, развития атеросклероза, остеопороза. Широко обсуждаются принципы заместительной гормональной терапии (ЗГТ) эстрогенсодержащими препаратами, снижающими риск развития возможных осложнений (Цатурян Л.Д., Кувандыкова Р.Х., 2015; Mauras N., 2015; Upners E.N., Juul A., 2016).

Одновременно с этим, у подростков с хронической яичниковой недостаточностью, пребывающих в состоянии длительной монотонной гипоестрогении, профилактика и терапия системных изменений изучены недостаточно. Гормональная терапия у юных пациенток с гипогонадизмом, чаще рассматривается как средство улучшающее качество жизни, позволяющее улучшить признаки полового инфантилизма, нормализовать психоэмоциональную сферу (Филатова О.В. и соавт., 2014; Varimo T. и соавт., 2016). Имеются данные о действии длительной гормональной терапии на органы-мишени – рост и формирование молочных желез, костную систему (Смирнов В.В., Накула А.А., 2015; Sano K. И соавт., 2016). Данные же о действии ЗГТ на функционально-метаболическую активность печени в данной возрастной группе не многочисленны, результаты исследований об особенностях липидного обмена и влиянии на него различных гормональных средств зачастую противоречивы (Сармулдаева Ш.К. и соавт., 2015; Quigley C.A., 2014).

Научными исследованиями последних лет доказано, что эстрогенсодержащие препараты при длительном применении, выступают в роли развития изолированного биохимического синдрома холестаза, существенно реже манифестирующего клинически (Овсянникова Т.В., Куликов И.А., 2015; Nakata M. и соавт., 2016). Однако, индивидуальные особенности проявления гепатотоксического действия эстрогенов, зависят от наличия сопутствующих факторов, таких как возраст, длительность и доза приема, лекарственные взаимодействия, фоновые заболевания и т.д. В связи с этим, представляет научный и практический интерес изучение эффективности и приемлемости заместительной гормональной терапии у девочек с врожденными эстрогендефицитными состояниями в подростковом периоде жизни.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование проводилось в рамках научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Акушерства и гинекологии ИТСС-3.4.338 «Разработка методов рациональной терапии и профилактики метаболических нарушений у девочек-подростков с гипоестрогенией» (2008-2010 гг).

Цель исследования усовершенствование метода гормональной терапии эстрогендефицитных состояний в подростковом возрасте с учетом клинико-биохимических показателей.

Задачи исследования:

оценить исходный уровень физического развития и состояния репродуктивной системы у девушек с гипогонадизмом в зависимости от возраста и формы заболевания;

изучить изменения в физическом и половом развитии, а также некоторых показателях гормонов репродуктивной системы на фоне приёма препаратов, содержащих 17-бетаэстрадиол и тефэстрол;

изучить некоторые показатели липидного обмена, синдромов цитолиза и холестаза у девушек с гипогонадотропным и гипергонадотропным гипогонадизмом и их изменений на фоне различных методов заместительной гормональной терапии;

разработка дифференцированного подхода и усовершенствование методов гормональной терапии при эстрогендефицитных состояниях.

Объект исследования: 107 девушек с гипогонадизмом в возрасте 13-18 лет, с клиническими симптомами хронического дефицита эстрогенов (ЗПР III степени), обследованных в научно-практической поликлинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Акушерства и гинекологии.

Предмет исследования: состояние физического, полового развития, оценка лабораторных данных гормональных, биохимических показателей и липидного спектра.

Методы исследования. В работе использованы клинические, биохимические и инструментальные исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что у девушек-подростков при хронических эстрогендефицитных состояниях отмечается стабильный уровень показателей цитолиза и холестаза при повышенной концентрации общей щелочной фосфатазы;

при гипогонадизме у девушек-подростков определено повышение концентрации общего холестерина (ЛПОНП) и триглицеридов;

впервые доказано непосредственное влияние на развитие вторичных половых признаков применения тефэстрола и дидрогестерона при лечении гипогонадизма у девочек-подростков;

впервые определено влияние 17-бета-эстрадиола и тефэстрола на показатели липидного обмена и состояние печени у девушек-подростков с хроническим дефицитом эстрогенов.

Практические результаты исследования:

установлены новые данные о действии ЗГТ на показатели липидного обмена, синдромов холестаза и цитолиза у девушек-подростков с гипогонадизмом;

внедрен метод дифференцированного подхода к длительным курсам гормональной терапии у девушек-подростков с функционально-метаболической активностью печени при гипогонадизме;

усовершенствована и внедрена программы ЗГТ, позволяющая добиться гармоничного физического и полового развития, проводить своевременную коррекцию метаболических нарушений.

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическим подходом, методически правильным планированием исследований, достаточным числом больных, взаимодополняющими клиническими, лабораторными, иммунологическими, генетическими методами; данные обработаны с помощью современных, апробированных, корректных методов медицинской статистики, полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость полученных результатов заключается в том, что предоставлены новые данные о влиянии гормональной терапии, на состояние репродуктивной системы у девочек-подростков с гипогонадизмом и показатели, связанные с состоянием печени и липидного обмена, позволяющие определить принципы дифференцированного применения метода ЗГТ в группе пациенток 13-18 лет.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные результаты являются обоснованием углубленного обследования подростков с гипогонадизмом перед назначением длительных курсов гормональной

терапии, а также в разработке метода ЗГТ с включением тефэстрола и дигидрогестерона для лиц с заболеваниями гепато-билиарной системы в анамнезе или их хроническими формами.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов посовременным аспектам диагностики и лечению хронических эстрогендефицитных состояний у подростков:

выпущены методические рекомендации «Диагностика и лечение хронических эстрогендефицитных состояний у подростков и женщин репродуктивного возраста» (справка Министерства здравоохранения 26.08.2018г. № 8н-д/174). Данные методические рекомендации позволят достигать ремиссии в 1,8раза чаще, чем при использовании традиционных методов лечения.

выпущены методические рекомендации «Тефэстрол в лечении хронических эстрогендефицитных состояний» (справка Министерства здравоохранения 26.08.2018г. № 8н-д/174). Предложенные в методических рекомендациях принципы лечения хронического дефицита эстрогенов за счет сокращения сроков лечения в стационаре способствуют снижению расходов на лечение на 19,5%.

полученные результаты применения разработанной схемы диагностики и дифференциального лечения девочек-подростков с гипогонадизмом, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в клиническую практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии, Каршинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии. Центральной многопрофильной Бешарикской районной поликлиники Ферганской области (заключение Министерства здравоохранения №8н-з/43 от 02.04.2019 года). Внедрение результатов исследования позволило улучшить методы заместительной гормональной терапии для длительного применения в подростковом возрасте, в частности у пациенток с хроническими заболеваниями гепато-билиарной системы. Результаты внедрения позволили достигать ремиссии в 1,8 раза чаще, чем при использовании традиционных методов лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований прошли апробацию на 2 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 журнальные статьи в научных издательствах, рекомендованных, Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 3 статьи опубликованы в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 128 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Современные подходы к терапии хронических эстрогендефицитных состояний у девочек-подростков»** диссертации дано современное представление о современных подходах к терапии хронических эстрогендефицитных состояний у девочек-подростков. Даются этиопатогенетические механизмы развития гипогонадизма у девочек-подростков. Характеризуется современная терапия хронических эстрогендефицитных состояний и ее влияние на функционально-метаболические процессы.

Во второй главе **«Общая характеристика клинического материала и методов исследования»** диссертации отражены объекты, материал и методы исследования, дается краткая характеристика проведенных исследований. В соответствии с поставленной целью в клинике РСНПМЦ Акушерства и Гинекологии МЗ РУз было обследовано 107 девочек-подростков в возрасте 13-18 лет с гипо- и гипергонадотропным гипогонадизмом. В сравнительном аспекте исследованы основные показатели физического и полового развития, уточнены анамнестические данные. Для проведения мониторинга и оценки роста и развития девочек подростков, использованы кривые оценки роста по стандартам ВОЗ. Диагноз необратимого гипогонадотропного и гипергонадотропного гипогонадизма установлен на основании гормональных исследований с проведением функциональных проб. Проведены биохимические исследования для определения состояния функционально-метаболической активности печени до лечения и на фоне проводимой терапии. Всем пациенткам проводилось УЗИ матки и яичников, печени и желчного пузыря до- и на фоне лечения. При сборе анамнеза особое внимание уделялось выявлению перенесенных заболеваний гепатобилиарной системы и хроническим заболеваниям, по поводу которых девушки уже состояли на учете у соответствующего специалиста. Так же, заполнялись анкеты по специально разработанному вопроснику.

Для проведения углубленного анализа исследуемых показателей синдрома цитолиза и холестаза, а так же липидного спектра на фоне терапии двух сравниваемых групп, нами выделены 2 клинические подгруппы: первую

группу составили девочки без заболеваний гепато-билиарной системы в анамнезе (n=36), вторая группа - пациентки с заболеваниями гепато-билиарной системы в анамнезе (n=57). Так 42 девочкам была назначена заместительная гормональная терапия 17-бета-эстрадиолом, в сочетании с дидрогестероном, из них 23 с заболеваниями гепато-билиарной системы в анамнезе (подгруппа 1А) и 19 без заболеваний ГБС (подгруппа 1Б) – эти девочки вошли в 1 группу. 2 группу составили 51 девочки, получавших в качестве ЗГТ тефэстрол в сочетании с дидрогестероном, из них у 34 с заболеваниями гепато-билиарной системы в анамнезе (подгруппа 2А) и у 17 без заболеваний ГБС (подгруппа 2Б). Так же нами была выделена группа пациенток с хроническими заболеваниями ГБС (n=14), принимавших тефэстрол и дидрогестерон (подгруппа 3А).

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL. Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$. При этом придерживались существующие указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

В третьей главе **«Состояние репродуктивной системы у девушек-подростков с различными формами гипогонадизма»** диссертации отражено состояние репродуктивной системы у девушек-подростков с различными формами гипогонадизма. Анализ перинатальной патологии в обследованных группах девушек-подростков с гипогонадизмом показал, что преждевременные роды у матерей девушек с различными формами гипогонадизма имели место с равной частотой в 6,6% и 7,7% случаев. В асфиксии было рождено 9,3% девушек с гипогонадотропным гипогонадизмом и 13,5% девушек с гипергонадотропным гипогонадизмом. Родовой травме подверглось 7,7% девушек с гипогонадотропным гипогонадизмом и 2,6% девушек с гипергонадотропным гипогонадизмом.

Течение периода новорожденности и первого года жизни не отличалось значимыми отклонениями от нормативов. Анализ соматической заболеваемости выявил, что практически каждая вторая из обследованных пациенток страдала той или иной экстрагенитальной патологией. Однако, в частоте выявляемости, были некоторые групповые различия.

Девочки с гипергонадотропным гипогонадизмом достоверно чаще страдали пороками развития сердечно-сосудистой и мочеполовой системы. Обращает на себя внимание, что анамнез девочек с первично-яичниковой недостаточностью был чаще отягощен инфекционно-вирусными заболеваниями (ветряной оспой, эпид. паротитом, корью). Анализ ростовых показателей у обследованных девочек был неоднозначен. Наиболее значимо отставание роста независимо от формы заболевания отмечалось в возрасте 13-15 лет (рис. 1).

Как видно из приведенных данных среди обследованных девочек в возрасте 13-15 лет в 78,0 случаев отмечались показатели массы тела в

диапазоне от (-)1CO до (-)3CO, притом из них у 22,0% в медиане (-)1CO – (-) 2 CO и 29,3% в пределах медианы (-)2CO – (-) 3CO, что свидетельствует о низкой массе тела. У девушек-подростков в возрасте 16-18 лет низкие показатели массы тела отмечались реже, так у 19,7% показатели массы тела находились в пределах медианы (-)1CO – (-) 2CO, а у 18,2 % в пределах (-)2CO – (-) 3CO.

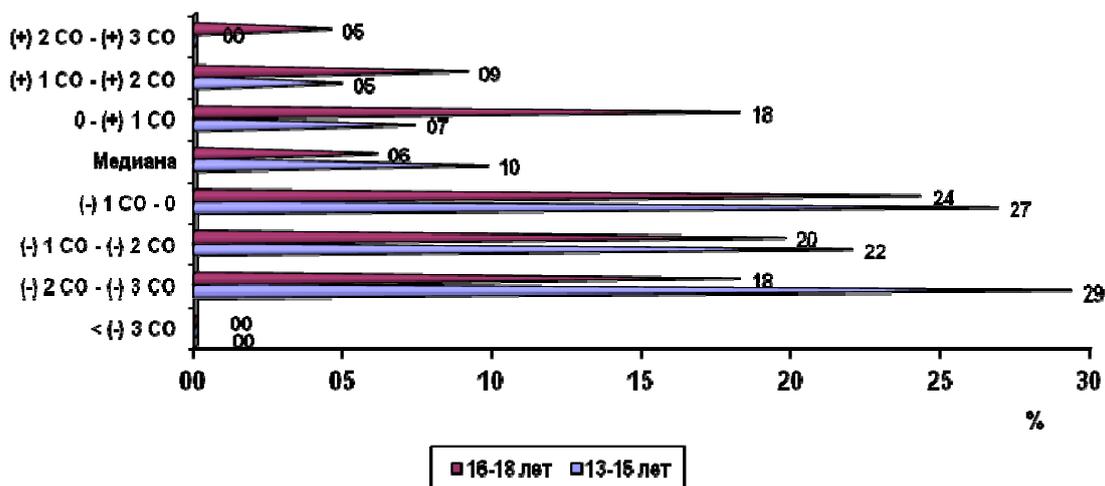


Рис. 1. Показатели веса к возрасту среди обследованных девочек

Избыточная масса тела регистрировалась у 2 (4,9%) девочек в возрасте 13-15 лет, их показатели находились на медиане (+)1CO – (+)2CO. С возрастом заметно повышение частоты встречаемости избыточной массы тела, так у 13,6% девушек в возрасте 16-18 лет показатели находились в диапазоне (+)1CO – (+)2CO (9,1%) и (+)2CO – (+)3CO (4,5%).

Высокорослые девочки встречались в 2,4% в возрасте 13-15 лет их диапазон находился на медиане (+)1CO-(+)2CO, а в возрасте 16-18 лет – 10,6%, из них в диапазоне (+)1CO-(+)2CO – 7,6%, а на медиане (+)2CO-(+)3CO – 3,0%. Это по-видимому связано с тем, что среди обследованных девочек и девушек преобладали пациентки гипогонадотропным гипогонадизмом. Всем девушкам-подросткам с гипогонадизмом проведено медико-генетическое консультирование с определением кариотипа.

У всех девушек-подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом был выявлен нормальный, женский-46XX. Каких-либо нарушений числа и структуры хромосом не обнаружено. В то время, в группе девушек-подростков с гипергонадотропным гипогонадизмом были обнаружены нарушения в числе или структуре хромосом. Так, диагноз синдрома Шерешевского-Тернера-45XO (типичная форма дисгенезии гонад) был установлен у 9 (17,6%) девушек-подростков.

У всех больных с данной формой заболевания имелись стигмы дисэмбриогенеза. Смешанная форма-46XU (тестикулярная, асимметричная дисгенезия) обнаружена у 2 (3,9%) обследованных нами больных. Оценка исходного уровня полового развития девочек-подростков с гипо- и гипергонадотропным гипогонадизмом показала, что независимо от формы

заболевания, выраженность вторичных половых признаков соответствовала таковым девочек препубертатного периода.

Дефицит полового развития в возрасте 13-15 лет составил 4-6 лет, возрастая по мере увеличения возраста. УЗИ органов малого таза выявило резкое уменьшение матки и яичников независимо от возраста. У всех обследованных девочек наблюдалась резко гипопластичная матка (табл. 1).

Таблица 1.

Размеры матки и яичников по данным ультразвукового исследования у девочек-подростков, в зависимости от формы гипогонадизма

Показатели	Гипогонадотропный гипогонадизм		Гипергонадотропный гипогонадизм		Контроль	
	13-15 лет (n=25)	16-18 лет (n=26)	13-15 лет (n=16)	16-18 лет (n=40)	13-15 лет (n=16)	16-18 лет (n=40)
Яичник						
Правый	13,88±0,56 ^{^^}	14,58±0,83 ^{^^}	12,2±0,91 ^{^^}	14,68±0,84 ^{^^}	29,38±0,13	29,8±0,31
	10,8±0,69 ^{^^^}	10,9±0,63 ^{^^^}	10,9±0,59 ^{^^^}	11,18±0,66 ^{^^}	18,75±0,19	20,20±0,20
Левый	14,8±0,63 ^{^^^}	14,3±0,78 ^{^^^}	11,9±0,76 ^{**^^}	15,1±0,86 ^{^^^}	29,13±0,30	30,40±0,13
	11,2±0,63 ^{^^^}	12,1±0,61 ^{^^^}	10,3±0,53 ^{^^^}	11,74±0,61 ^{^^}	18,8±0,33	20,60±0,40
Матка						
Длина	18,0±1,21 ^{^^^}	19,35±1,65 ^{^^}	17,2±2,68 ^{^^^}	21,9±1,3 ^{^^^}	49±0,09	51,0±0,41
Передне-задний	9,96±0,88 ^{^^^}	11,73±1,15 ^{^^}	10,6±1,76 ^{^^^}	12,45±0,89 ^{^^}	28,69±0,35	31,6±0,36
Поперечный	15,1±1,5 ^{^^^}	17,6±1,51 ^{^^^}	14,69±1,96 ^{^^}	19,24±1,18 ^{^^}	45,56±0,20	47,8±0,31

Примечание: * - достоверность данных между гипо и гипер согласно возраста (** - P<0,01); ^ – достоверность данных к контрольной группе (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ - P<0,001)

Обращает на себя внимание, что при практически идентичных показателях плазменного эстрадиола, при гипергонадотропном гипогонадизме, размеры матки были аналогичны таковым у девочек 2-7 лет, у больных же с гипогонадотропным гипогонадизмом матка соответствовала возрасту 7-9 лет. Размеры яичников также были меньше возрастных нормативов, однако при гипергонадотропном гипогонадизме объем их имел гораздо больший диапазон колебаний.

В основе клинических проявлений задержки полового развития лежит гипозстрогения, выраженность которой во многом определяет клиническую картину заболевания. Колебания индивидуальных значений оказались настолько низки, что соответствовали уровню плазменного эстрадиола у девочек нейтрального и начала препубертатного периода. Так концентрация эстрадиола у девушек-подростков с гипогонадотропным и гипергонадотропным гипогонадизмом в младшей возрастной группе составила 42,9±3,80 пмоль/мл против 42,6±3,89 пмоль/мл, в старшей же возрастной группе: 38,8±3,77 пмоль/мл против 39,01±3,01 пмоль/мл.

В то время, как в группе контроля эти показатели соответствовали 211,1±6,77 пмоль/мл против 257±16,97 пмоль/мл. Уровень тиреоидных

гормонов и ТТГ у большинства обследованных девочек находился в пределах нормативных значений. Средние значения обобщенных данных не выявили статистически значимых отличий в сравниваемых группах. Анализ индивидуальных показателей показал, что у 9,8 % пациенток с гипогонадизмом, выявлен гипотиреоз минимальной активности.

В четвертой главе «Сравнительная оценка клинической эффективности используемых методов заместительной гормональной терапии» диссертации дается оценка клинической эффективности применения различных методов заместительной гормональной терапии. Одной из основных задач ЗГТ в пубертатном периоде жизни является ликвидация дефицита полового развития, формирование женского фенотипа.

Результаты лечения в течение 1 года непрерывной гормональной терапии выявили отсутствие статистически значимых групповых различий в динамике показателей физического развития, в первую очередь в ИМТ. Значение ИМТ в терапевтических группах имело положительную динамику. При приеме 17-бета-эстрадиола уровень медианы 0, увеличился на 7,1%, тогда как в группе сравнения он показал увеличение на 13,8%. В медиане (-)1СО – (-) 2 СО составил 16,7%, что на 7,1% меньше исходного. 23,8% в медиане (-)1СО – 0, что на 7,2% ниже первоначальных показателей. В диапазоне от (+)1СО до (+)2СО незначительное увеличение показателя, что составило разницу от первичного 2,3% в пользу увеличения. В пределах 0 – (+) 1СО показатель увеличился до 28,6%. В группе же с приемом тейфэстрола, показатели роста в диапазоне от (-)2СО до (-)3СО уменьшились до 9,2%, до 15,4% в медиане (-)1СО – (-) 2 СО и статистически незначимо уменьшились в пределах медианы (-)1СО – 0. На фоне терапии с включением тейфэстрола отмечалось замедленное развитие вторичных половых признаков. Суммарный балл полового развития к концу терапии был достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения. При подсчете БПР на фоне приема ЗГТ в течении 1 года, нами получены такие данные. В I группе показатели такие: Ма1Ах1Рb1 - 0, Ма2Ах2Рb2 - 17 (40,5%), Ма3Ах3Рb3 - 25 (59,5%). Прием тейфэстрола и дидрогестерона показал, показатели равнялись Ма1Ах1Рb1 - 5 (14,7%), Ма2Ах2Рb2 - 14 (41,2%), Ма3Ах3Рb3 - 15 (44,1%). К концу года терапии, развитие молочных желез соответствовало Ма2-3 на фоне обоих методов ЗГТ, УЗИ мониторинг позволил заключить, что ни один из используемых препаратов не обусловил полноценного развития ткани молочных желез (рис.2).

При приеме 17-бета-эстрадиола и дидрогестерона наблюдалось наиболее выраженное созревание молочных желез с формированием мелко сетчатой структуры. У пациенток, принимавших тейфэстрол и дидрогестерон, при УЗИ исследовании выявлена недостаточная визуализация протоков.

Визуализация позадисосковой области хорошая, но ультразвуковая архитектура нарушена. При визуальном исследовании молочных желез у девушек-подростков с Ма3 ультразвуковое исследование показало, что

основную массу составляет жировой слой, а молочная железа представлена тонкой плотной полоской базальной стромы.

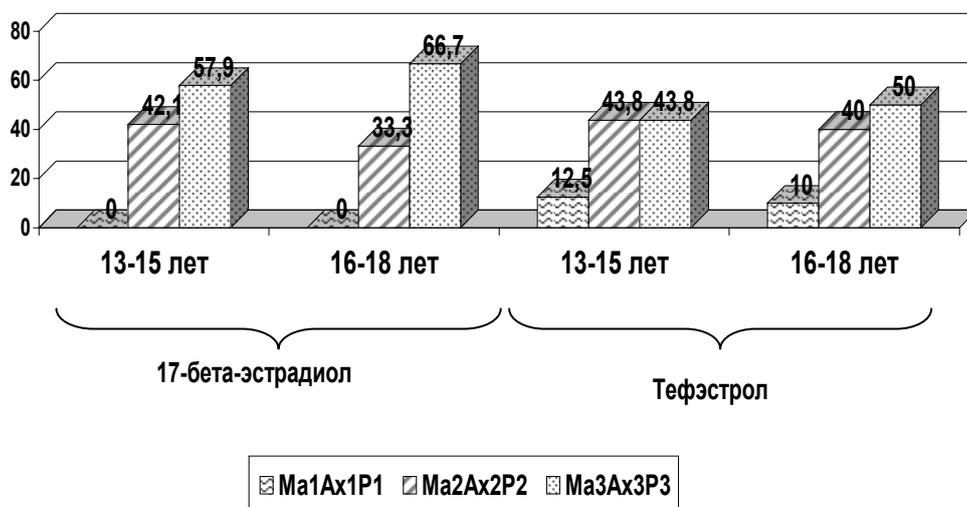


Рис.2. Динамика выраженности вторичных половых признаков на фоне используемых методов заместительной гормональной терапии через 1 год

Увеличение последних, происходило преимущественно за счет жировой ткани. Одновременно, динамический УЗ контроль выявил, что ни в одном случае на фоне используемых препаратов не зарегистрировано гиперпластических процессов в молочных железах и эндометрии. Менструальноподобная реакция у пациенток обеих групп наступила в течение 1-2 месяцев циклического приема препаратов ЗГТ. Средняя ее продолжительность на фоне применения 17-бета-эстрадиола и дидрогестероном составила $4 \pm 0,3$ дня, тэфэстрола и дидрогестерона – $3 \pm 0,4$ дня. Концентрация сывороточного эстрадиола имела достоверно значимые различия при сравниваемых методах терапии, определяя клиническую эффективность метода ЗГТ.

Результаты исследований показали, что на фоне ЗГТ, средний уровень эстрадиола в обеих лечебных группах, независимо от возраста, был достоверно статистически значимо ниже аналогичного показателя девушек пубертатного возраста ($P < 0,001$).

Известно, что абсолютные значения уровня эстрадиола существенно различаются у менструирующих и неменструирующих девушек. Средний уровень сывороточного эстрадиола при терапии препаратом 17-бета-эстрадиол и дидрогестерон, у девушек-подростков 13-15 лет составил $119,6 \pm 3,2$ пмоль/л, в старшей возрастной подгруппе этот показатель равнялся $120,6 \pm 1,77$ пмоль/л.

Средняя концентрация сывороточного эстрадиола у девушек, принимавших эстрогеноподобный препарат тэфэстрол и дидрогестерон составила $94,3 \pm 2,5$ пмоль/л у 13-15-ти летних пациенток и $94,42 \pm 2,13$ пмоль/л - у 16-18 летних.

В пятой главе «Влияние заместительной гормональной терапии на показатели синдрома цитолиза, холестаза и липидного обмена у девушек подростков с гипогонадизмом» диссертации приводятся данные частоты встречаемости синдрома цитолиза и холестаза, а также влияние ЗГТ на их показатели у девушек подростков с гипогонадизмом в зависимости от формы заболевания. Особенности показателей синдрома цитолиза и холестаза были установлены среди 56 с гипо- и 51 пациентки с гипергонадотропным гипогонадизмом. Установлено снижение активности АЛТ в группах с гипергонадотропным гипогонадизмом и гипергонадотропным гипогонадизмом. Активность цитозольного АСТ у лиц с гипергонадотропным гипогонадизмом в среднем оказалась ниже исходных величин. Динамика активности щелочной фосфатазы имела однонаправленный характер (рис. 3). Так, у подростков с гипергонадотропным гипогонадизмом отмечено достоверное повышение активности щелочной фосфатазы в среднем на 39%. Схожая динамика, но более выраженная, наблюдалась в группе с гипогонадотропным гипогонадизмом, т.е. при этом активность щелочной фосфатазы в крови превысила исходный уровень. Динамика уровня триглицеридов в крови у девочек-подростков с гипогонадизмом, видимо, обусловлена с одной стороны низкой активностью фермента липопротеинлипазы, с другой активацией процесса липолиза в адипоцитах на фоне дисфункциональных нарушений (рис. 4).

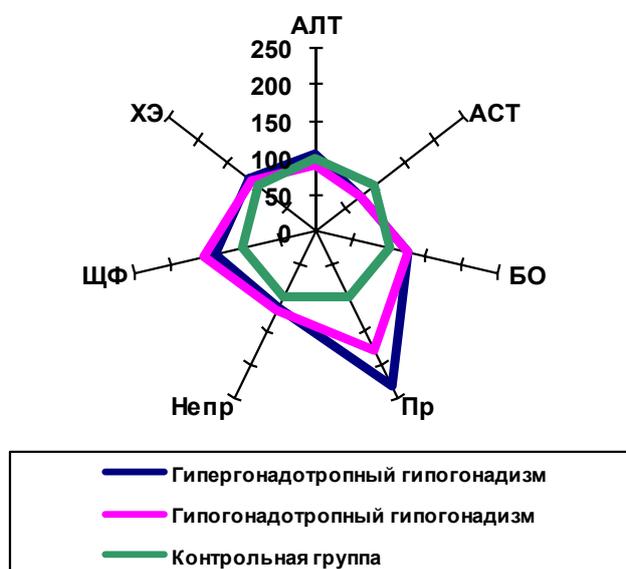


Рис.3. Показатели синдрома цитолиза и холестаза у девушек-подростков с гипогонадизмом

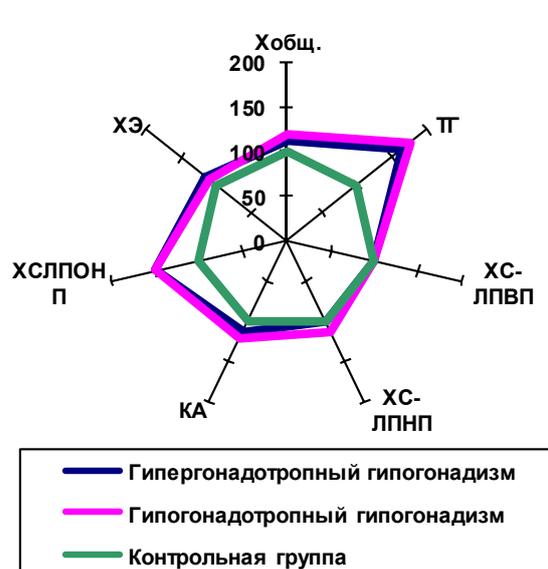


Рис. 4. Показатели липидного обмена у девушек-подростков с гипогонадизмом

Наблюдаемая динамика холестерина указывает на повышение коэффициента атерогенности, соответственно типу гипогонадизма. В наших исследованиях достоверного снижения уровня ХС-ЛПВП не было отмечено, что исключает развитие сосудистых нарушений в этом возрасте.

Исследуемые показатели цитолиза и холестаза у больных с гипогонадизмом на фоне приёма 17-бета-эстрадиола оставались без изменений (табл. 2). Через 1 год приема данных препаратов, уровень ЩФ и холинэстеразы в обеих группах оставался практически без изменений.

Применение традиционной ЗГТ у девушек-подростков с гипогонадизмом не имевших заболевания ГБС в анамнезе, выявило статистически значимое повышение ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП на фоне стабильных остальных показателей ($p < 0,05$). В подгруппе же с использованием тефэстрола и дидрогестерона, статистически значимых изменений в изучаемых показателях не наблюдалось. Другая динамика в липидном обмене на фоне ЗГТ отмечалась у девушек-подростков с гипогонадизмом, имевших заболевания ГБС в анамнезе (табл. 3). Проводимая терапия в 1Б подгруппе приводит к недостоверному росту уровня холестерина через 1 год.

Таблица 2.

Исследуемые биохимические показатели функции печени на фоне различных видов ЗГТ среди девочек подростков с гипогонадизмом

Показатели	1Б (n=19)			2Б (n=17)		
	До лечения	Через 6 м.	через 1 год	До лечения	Через 6 м.	через 1 год
Без заболевания ГБС в анамнезе						
АЛТ	7,42±0,65	6,68±0,39	6,37±0,22	5,5±0,57	6,1±0,21	6,3±0,21
АСТ	15,89±1,18	14,26±0,46	13,41±0,93	12,14±1,1	12,72±0,49	13,21±0,41
Билирубин общий	12,11±2,35	9,10±0,33	9,49±0,51	7,34±0,51	7,17±0,48	7,62±0,50
Прямой	3,17±0,64	1,95±0,17 *	1,39±0,25	0,11±0,1	0,26±0,14	0,36±0,19
Непрямой	8,91±1,82	7,43±0,47	8,1±0,33	7,23±0,54	6,31±0,48	7,96±0,52
ЩФ	145,90 ±20,24	144,41 ±16,11	144,14 ±19,82	133,41 ±15,70	115,11 ±10,52	118,10 ±14,91
Холинэстераза	8519,1 ±404,31	8378,71 ±213,4	7902,32 ±343,43	8174,33 ±398,01	7996,86 ±446,78	8298,86 ±342,62
С заболеваниями ГБС в анамнезе						
	1А (n=23)			2А (n=34)		
АЛТ	5,57±0,59	8,14±0,77**	9,14±0,76**	7,38±1,65	8,29±1,1	11,6±1,32
АСТ	11,29±1,20	15,71±0,94* *	18,57±1,31* **	16,6±1,65	14,6±1,1	19,82±1,51
Билирубин общий	7,36±0,55	8,1±0,54	11,14±1,39*	14,7±2,88	10,86±1,73	14,8±2,28
Прямой	0,11±0,10	0,81±0,26*	1,1±0,50	3,13±0,92	2,19±0,56	3,36±0,68
Непрямой	7,26±0,58	7,25±0,48	10,1±1,01*	11,79±2,04	8,86±1,38	11,43±1,61
ЩФ	91,89 ±4,34	143,74 ±9,32***	101,93±7,21	176,8 ±16,0	147,27 ±15,29	145,5 ±12,66
Холинэстераза	8849,14 ±395,91	8251,0 ±397,22	9962,5 ±229,7*	10112,36 ±1003,41	8840,1 ±502,984	8537,2 ±67,98

Примечание * - достоверность показателей до лечения, через 6 мес. и через 1 год (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

Во 1Б подгруппе статистически значимого увеличения уровня холестерина не наблюдалось, прирост данного показателя за 12 месяцев терапии составил 12,4% от исходного уровня.

Учитывая значимость длительного приёма заместительной гормональной терапии при гипогонадизме у девочек-подростков, нами была выделена подгруппа пациенток, с хроническими заболеваниями гепато-билиарной системы вне стадии обострения (n=14).

Анализ данных исследований в указанной выборке у девочек-подростков с гипогонадизмом на фоне 1 года терапии показал стабильные значения активности АЛТ, не имевших статистически значимых отличий по отношению к первичным показателям. Анализ полученных данных относительно активности АСТ у девочек-подростков с гипогонадизмом, через 12 месяцев проводимой терапии (подгруппа 3А), превысила исходные значения на 19% и была равна $19,82 \pm 1,51$ мЕ/л против исходных значений, $16,6 \pm 1,65$ мЕ/л ($p > 0,05$). Терапия с включением тефэстрола и дидрогестерона в группе лиц с заболеваниями ГБС характеризовалась стабильными показателями холестатической и цитолитической функции печени на протяжении всего периода терапии.

Таблица 3

Динамика показателей липидного обмена на фоне различных схем ЗГТ среди девочек подростков с гипогонадизмом

Показатели	1Б (n=19)			2Б (n=17)		
	До лечения	Через 6 м.	через 1 год	До лечения	Через 6 м.	через 1 год
Без заболевания ГБС в анамнезе						
Холестерин	4,16±0,18	4,27±0,15	4,57±0,19	3,86±0,19	3,95±0,15	4,34±0,23
Триглицериды	1,18±0,44	1,47±0,25	1,25±0,23	1,11±0,12	1,59±0,24	1,26±0,22
ХС-ЛПВП	1,03±0,07	1,12±0,04	1,23±0,05*	1,03±0,06	1,12±0,04	1,20±0,06
ХС-ЛПНП	1,62±0,15	2,53±0,17	2,81±0,19*	2,39±0,16	2,37±0,17	2,49±0,18
ХС-ЛПОНП	0,54±0,06	0,67±0,11	0,57±0,09	0,63±0,07	0,69±0,06	0,65±0,07
Заболевания ГБС в анамнезе						
	1А (n=23)			2А (n=34)		
Холестерин	3,78±0,02	3,82±0,13	4,45±0,25*	4,21±0,36	4,51±0,31	4,58±0,38
Триглицериды	1,55±0,24	1,32±0,10	1,46±0,20	1,12±0,35	1,68±0,67	1,23±0,37
ХС-ЛПВП	1,20±0,03	1,11±0,06	1,28±0,03	1,10±0,08	1,12±0,08	1,21±0,06
ХС-ЛПНП	1,91±0,08	2,17±0,02*	2,53±0,23*	2,59±0,33	2,87±0,25	2,96±0,34
ХС-ЛПОНП	0,71±0,11	0,60±0,05	0,67±0,09	0,83±0,06	0,78±0,07	0,81±0,06

Примечание * - достоверность показателей до лечения, через 6 мес. и через 1 год (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$)

В данной подгруппе пациенток, принимавших тефэстрол и дидрогестерон, показатели липидного обмена не претерпевали значимых изменений, абсолютные значения оставались в пределах референсных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У 50,5% девочек-подростков с гипо- и гипергонадотропным гипогонадизмом, выявлено несоответствие весо-ростовых показателей возрастным нормативам, признаки задержки физического развития наиболее отчетливо проявляются в возрасте 13-15 лет и находятся в диапазоне -2СО - -3СО. Дефицит полового развития, независимо от формы гипогонадизма превышает 4 года, увеличиваясь с возрастом пациенток (13-15 лет – $5,1 \pm 0,01$ лет и 16-18 лет – $6,2 \pm 0,01$ лет).

2. ЗГТ с использованием растительного негормонального препарата тефэстрол была сравнима по эффективности с традиционной ЗГТ в аспекте улучшения параметров физического и полового развития. Так через 1 год после лечения количество больных с отклонениями в физическом развитии с 57,1% снизилось до 40,5% при приеме 17-бета-эстрадиола и с 46,2% до 30,8% при приеме тефэстрола. Дефицит полового развития после приема ЗГТ через 1 год сократился в обеих группах девочек почти в 2 раза: при приеме 17-бета-эстрадиола с $5,7 \pm 0,01$ лет до $2,1 \pm 0,001$ лет ($P < 0,05$), а при назначении тефэстрола с $5,3 \pm 0,01$ лет до $2,4 \pm 0,001$ лет ($P < 0,05$).

3. Установлена положительная динамика концентрации сывороточного эстрадиола в обеих группах больных, однако при приеме 17-бетаэстрадиол отмечаются статистически значимое его повышение в 1,3 раза по отношению к группе девочек принимавших тефэстрол ($P < 0,05$).

4. Пероральная ЗГТ 17-бета-эстрадиолом в сочетании с дидрогестероном у пациенток с заболеваниями ГБС в анамнезе в течение 1 года терапии отмечается достоверно значимое повышение в отношении исходных значений активности АЛТ, АСТ, общего билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы и холинэстеразы, а также повышение концентрации общего холестерина и ХСЛПНП. У девушек без заболеваний ГБС в анамнезе исследуемые показатели на протяжении года лечения остаются стабильными.

5. ЗГТ с включением тефэстрола и дидрогестерона у девушек-подростков с гипогонадизмом характеризуется стабильными показателями холестатического синдрома и цитолиза при неизменных показателях обмена липидов. Наличие хронических заболеваний ГБС у данной группы пациенток не влияет на исследуемые биохимические показатели.

6. Девушкам-подросткам с хроническим дефицитом эстрогенов рекомендовано с целью длительной ЗГТ назначение препаратов, содержащих 2 мг 17-бета-эстрадиола в сочетании с 10 мг дидрогестерона. Пациенткам, имеющим в анамнезе указание на заболевания ГБС или их хронические формы, в качестве альтернативного метода рекомендуется непрерывный прием 5 мг тефэстрола в сочетании с 10-дневными курсами 10 мг дидрогестерона.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

**THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL
MEDICAL CENTRE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

SHAMSUTDINOVA ELVIRA FARIDOVNA

**CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF HORMONAL
TREATMENT OF CHRONIC ESTROGEN-DEFICIENT
CONDITIONS IN ADOLESCENT GIRLS**

14.00.01–Obstetrics and gynecology

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF PHILOSOPHY DOCTOR (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2019

The theme of the dissertation of the Doctor of philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.3.PhD/Tib264

Dissertation has been carried out at the republican specialized scientific-practical medical centre of obstetrics and gynecology.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.tashpmi.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal (www.ziyo.net).

Scientific chief:	Irgasheva Sevara Utkurovna Doctor of Medical Sciences, professor
Official opponents:	Zufarova Shahnoza Alimdjanovna doctor of Medical science Hadjimetov Abdugafur Ahatovich Doctor of Medical Science, professor
Leading organization:	Tashkent Institute of Advanced Medical Studies

The defense of the dissertation will be held on «___» _____ 2019, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017. Tib.29.01 in the Tashkent Pediatric Medical institute (address: 223, Bogishamol str., Yunusobod district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz)

The dissertation can be looked through in the Information Resource Center of Tashkent Pediatric Medical institute (registered under № _____) address: 223, Bogishamol str., Yunusobod district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 262-33-14.

Abstract of the thesis sent out on "_____" _____ 2019 y.
(Mailing report number ___ on "_____" _____ 2019 y).

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

E. A. Shamansurova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

D.I. Akhmedova

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research based on the study of the influence of hormonal therapy on the state of the reproductive system and indicators related to the functional and metabolic activity of the liver, to determine the principles of safe long-term use of the method in girls with hypogonadism

The object of the research 107 girls aged 13-18 years were examined, with clinical symptoms of chronic estrogen deficiency (CRA II-III degree). Of the total number of patients, 56 were diagnosed with hypogonadotropic, 51 with hypergonadotropic hypogonadism.

Scientific novelty of research consists of the following:

the effect of hormonal therapy on the state of the reproductive tissue system in adolescent girls with hypogonadism and indicators related to the functional and metabolic activity of the liver has been proven;

proved a number of clinical and biochemical aspects of the problem of hormone therapy of estrogen-deficient states in adolescence;

the characteristic functional metabolic activity of the liver in adolescents with chronic estrogen deficiency was established;

for the first time, a comparative assessment was made of the development of reproductive system organs and mammary glands in adolescent girls with functional-metabolic activity of the liver in hypogonadism, taking into account the type and mode of use of HRT;

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on modern aspects of diagnosis and treatment of chronic estrogen-deficient conditions in adolescents:

methodological recommendations were issued on “Diagnosis and treatment of chronic estrogen-deficient conditions in adolescents and women of reproductive age” (reference of the Ministry of Health on 26.08.2018 No. 8n-d/174). These guidelines will allow to achieve remission 1.8 times more often than when using traditional methods of treatment, and to reduce the treatment time by 5.5 bed-days.

Methodical recommendations were issued “Tefestrol in the treatment of chronic estrogen-deficient states” (reference of the Ministry of Health on 26.08.2018 No. 8n-d/174). The proposed guidelines for the treatment of chronic estrogen deficiency by reducing the duration of inpatient treatment help to reduce the cost of treatment by 19.5%.

The results of the application of the developed scheme for the diagnosis and differential treatment of adolescent girls with hypogonadism have been introduced into practical healthcare, including the clinical practice of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology, Karshi branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology. Central multidisciplinary Besharik district polyclinic of Fergana region. (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z/43 dated 2.04.2019). The introduction of research results has improved the methods of hormone replacement therapy for long-term use in adolescence, in particular in

patients with chronic diseases of the hepato-biliary system. The results of the introduction made it possible to achieve remission by 1.8 times more often than with the use of traditional methods of treatment, and to reduce the treatment time by 5.5 bed-days, due to which a reduction in the cost of treatment was achieved.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusions, a list of used literature and applications. The volume of the thesis is 128 pages

ЭЪЛОНҚИЛИНГАНИШЛАРРЎЙХАТИ
СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Шамсутдинова Э.Ф. Динамика полового развития и биохимических показателей функции печени на фоне различных методов заместительной гормональной терапии у девушек-подростков с гипогонадизмом // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2010. - №3. - С.72-74.(14.00.01 № 14)
2. Шамсутдинова Э.Ф., Иргашева С.У. Современные подходы в лечении эстрогендефицитных состояний у подростков и молодых женщин // Российские медицинские вести. – Москва, 2011. - №1. - Том XVI. - С. 33-37. (14.00.01 № 19)
3. Иргашева С.У., Юнусова М.Т., Шамсутдинова Э.Ф. Эхографическая характеристика органов малого таза и молочных желез на фоне заместительной гормональной терапии у подростков с гипогонадизмом // Педиатрия. – Ташкент, 2011. - №1-2. - С. 53-56. (14.00.01 № 16)
4. Иргашева С.У., Шамсутдинова Э.Ф., Курбанова Д.А. Физическое и половое развитие девочек-подростков с гипогонадизмом на фоне заместительной гормональной терапии // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2009. - №1. - С. 31-33. (14.00.01№14)
5. Shamsutdinova E.F. Sexual development and biochemical values of hepatic function in dynamics with background various methods of hormonal therapy in adolescent girls with congenital estrogen deficit // European Science Review. - Austria, Vienna. 2016. -№7-8 –С.156-158. (14.00.01 № 19).

II бўлим (II часть; II part)

6. Шамсутдинова Э.Ф., Иргашева С.У. Диагностика и выбор тактики ведения при различных клинико-патогенетических формах задержки полового развития у девочек. Материалы научно-практической конференции аспирантов и соискателей // Дни молодых ученых. 8-9 апреля 2008 года. - Ташкент, 2008. - С. 55-56.
7. Иргашева С.У., Шамсутдинова Э.Ф. Состояние липидного обмена у девочек-подростков с гипогонадизмом // Вестник врача. – Самарканд, 2009. -№3. - ЧастьII. - С. 392-394.
8. Иргашева С.У., Курбанова Д.А., Шамсутдинова Э.Ф. Клинико-гормональные показатели первично-яичниковой недостаточности у девочек-подростков // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2010. - №4. - С.25-26.
9. Иргашева С.У., Шамсутдинова Э.Ф. Некоторые биохимические показатели крови при различных формах ЗПР // Новости

- дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2011. - №1. - С. 20-21.
10. Иргашева С.У., Шамсутдинова Э.Ф. Диагностика и лечение хронических эстрогендефицитных состояний у подростков и женщин репродуктивного возраста: методические рекомендации. – Ташкент, 2011. - 23 с.
 11. Иргашева С.У., Шамсутдинова Э.Ф. Гестрол в лечении хронических эстрогендефицитных состояний: методические рекомендации. – Ташкент, 2019. - 24 с.
 12. Irgasheva S.U., Shamsutdinova E.F. Several biochemical parameters of liver function with the background various methods of substitutive hormone therapy in teenager girls with hypogonadism // International conference of European Academy of Science (Chemical & Material Science/Medical Chemistry)- Germany, 2019. – P. 265.
 13. Irgasheva S.U., Shamsutdinova E.F. Reproductive system status in teenager girls with various forms of hypogonadism // International conference of European Academy of Science (Chemical & Material Science/Medical Chemistry)- Germany, 2019. – P. 266.

Автореферат «_____» журнали тахририятида
тахрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларини
мослиги текширилди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 2,75. Адади 100. Буюртма № 70.

Гувоҳнома reestr № 10-3719
«Тошкент кимё технология институти» босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.