

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30 12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЯКУБОВА ОЛТИНОЙ АБДУГАНИЕВНА

**ЮВЕНИЛ ДИСМЕНОРЕЯНИ АНИҚЛАШНИ
МУКАММАЛЛАШТИРИШ ВА ДАВОЛАШГА ТАҚҚОСЛАМА
ЁНДАШИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фан доктори(DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавлениеавторефератадокторской(DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Якубова Олтиной Абдуганиевна

Ювенил дисменореяни аниқлашни мукаммаллаштириш ва даволашга
таққослама ёндашиш 3

Якубова Олтиной Абдуганиевна

Совершенствование диагностики и дифференцированные подходы к
лечению ювенильной дисменореи..... 26

Yakubova Oltinoy Abduganievna

Perfection of diagnostics and the differentiated approaches to treatment by
juvenile dysmenorrheal 48

Эълон қилинган ишлар руйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 52

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30 12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЯКУБОВА ОЛТИНОЙ АБДУГАНИЕВНА

**ЮВЕНИЛ ДИСМЕНОРЕЯНИ АНИҚЛАШНИ
МУКАММАЛЛАШТИРИШ ВА ДАВОЛАШГА ТАҚҚОСЛАМА
ЁНДАШИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2017.3.DSc/Tib185 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш вебсаҳифаси (www.tashpmi.uz) ва «Ziynet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Аюпова Фарида Мирзаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Курбанов Джахангир Джамалович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алиева Дилфуза Абдуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Каримова Феруза Джавдатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Н.И.Пирогов номли Россия миллий тадқиқот тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30 12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «__» ____ кунини соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871)-2623314; e-mail: mail@tashpmi.uz)

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ -сон билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871)-2623314.

Диссертация автореферати 2020 йил «__» ____ кунини тарқатилди.

(2020 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
кошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда қизлар ва ўсмир-қизлар ҳаёт тарзининг ёмонлашишига сабаб бўлувчи омиллардан бири – ҳайз кўриш давридаги оғриқ синдроми етакчи ўринларидан бирини эгаллаб келмоқда. Ювенил дисменорея - чанок касалликлари йўқ 18 ёшгача бўлган қизларда кузатиладиган оғриқли ҳайз бўлиб, ёши ҳамда миллатидан қатъий назар кўпинча ҳолдан тойдирадиган жараён саналмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «ўсмир – қизларнинг гинекологик касалликларида ҳайз кўриш давридаги оғриқ сезиш даражаси юқори бўлиб, 15% қизларда ҳайз даври қийин кечмоқда»¹. Қизлардаги бирламчи дисменорея кўпинча вақтида аниқланмаганлиги сабабли баъзан тиббиёт ходимлари, қизлар ва уларнинг оналари томонидан эътибордан четда қолмоқда ва улар оғриқли ҳайзни ҳайз циклининг нормал ҳолатидек қабул қилмоқда.

Жаҳон миқёсида бугунги кунда қизларда бирламчи дисменореядаги ўзгаришларни ўрганилиши бўйича қатор илмий ишлар натижалари олинганига қарамай, гомеостаз ва репродуктив тизим фаолиятини тартибга солишни қўллаб-қувватловчи фундаментал механизмлардан бири бу гормонал метаболизм ва бириктирувчи тўқима ҳолати. Патологик жараён ўсаётган аёл организмида содир бўлганда бириктирувчи тўқимадан дисплазия кўринишда тўқима ва аъзоларнинг патологик ҳолатлари шаклланади. Бириктирувчи тўқиманинг мукаммаллашмаган дисплазияси билан ифодаланган турли кўринишдаги клиник мезонлар кўриб чиқилган, лекин бириктирувчи тўқима метаболизми хусусиятлари ҳозиргача тўлиқ ўрганилмаган ва унинг қизлардаги бирламчи оғриқли ҳайзни аниқлаш бизга ювенил дисменорея патогенезини чуқурроқ англашга, янги терапевтик ҳамда профилактик ёндашувларни яратишга имкон беради.

Бугунги кунда мамлакатимиз аҳолиси турли қатламлари орасида бириктирувчи тўқима метаболизми хусусиятларини ўрганиш ва ҳайз даврининг илк босқичларида унинг бузилишларини аниқлаш, кўплаб ўсмир-қизлардаги сурункали ҳолатларнинг ривожланиши ҳамда шаклланишининг олдини олишга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларда «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, тиббиёт муассасаларининг моддий-техник базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғини тез ва шошилишч тиббий ёрдам тизимини янада ислох

¹ Vazques – Gabrera J. And Vazques J. C. Методы лечения хронической боли в области малого таза у женщин: Комментарий БРЗ (последняя редакция: 13 марта 2016 г.) Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная Организация Здравоохранения. www.who.int/reproductivehealth/

қилиш, оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофазақилиш...»²га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, қизлардаги бирламчи оғриқли ҳайзни аниқлаш, ювенил дисменорея патогенезини мукамал тушуниш ва янги даволаш усуллари ҳамда профилактик ёндашувларни яратиш, асоратларини камайитириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПҚ-4055-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги фаолиятини ташкил этиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сонли «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш бўйича амалий чора-тадбирлар режаси» Қарори ҳамда 2020 йил 8 январдаги ПҚ-4565-сонли «2020-2022 йилларда Ўзбекистон Республикасининг ижтимоий ва ишлаб чиқариш инфратузилмасини ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий 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 технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ДИТД – 9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташҳиси, даволаш ва реабилитациясининг янги технологияларини ишлаб чиқиш» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Бирламчи дисменорея ривожланишида этиопатогенез механизмларини ўрганиш юзасидан илмий изланишлар жаҳоннинг қатор етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Stanford University School of Medicine (Калифорния), Columbia University (АҚШ), New York University of Michigan Medical School (АҚШ), Oxford University USA Institute of East West Medicine, New York (АҚШ), Obstetrics and Gynecology Hospital (Испания), The University of Queensland (Австралия), Mutah University Karaka (Иордания), The Saul National University Bonding Korea (Корея), University Autonomy de Estado de Hidalgo (Мексика), The Medicine University, Osaka-Sayama (Япония), the University of Neapolitan (Италия), The University of Shiraz (Эрон), Россия тиббиёт Академияси, Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон) илмий

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.ubc.ca, www.cmm.zju.edu.cn, www.sggw.pl, www.uc.edu, www.med.stanford.edu, www.meded.hms.harvard.edu, www.uni-corvinus.hu, www.sfu.ca, www.en.jbnu.ac.kr, www.unina.it, www.edu.unideb.hu, www.universiteitleiden.nl, www.tau.ac.il, www.ufsc.br, www.gpma.ru, www.ottawahospital.on.ca, www.uottawa.ca, www.unsw.edu.au, www.aichi-med-u.ac.jp, www.tta.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Жаҳонда бирламчи дисменорея патогенези ўрганилиб қатор, жумладан, қуйидаги илмий ва амалий натижалар олинган: бачадонда простагландинларнинг ҳаддан ташқари кўп ишлаб чиқарилиши бачадоннинг оғриқли қисқаришига, шунингдек, кўнгил айниш, қусиш каби дисменореяда кузатиладиган тизимли белгиларнинг пайдо бўлишига олиб келиши исботланган (The University School of Medicine (Скандинавия)); дисменореяни даволаш учун ностероидли яллиғланишга қарши воситаларнинг (НЯҚВ) простагландинлар таъсирини қайтариш мақсадида ишлатилиши қайталанувчи ҳайз оғриғидан фориғ бўлиши, НЯҚВ таъсирига жавобсиз ёки уларни қабул қила олмайдиган мижозларда, орал контрацептивлар, кўпинча даволашнинг иккинчи усули сифатида ишлатилиши кўрсатилган (University Autynoma de Estado de Idalgo (Мексика); Stanford University School of Medicine (Калифорния)); қизлардаги бирламчи оғриқли ҳайзни аниқлаш, эрта ташхислаш ва замонавий даволаш усуллари ишлаб чиқилган (Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида ушбу нозология сабабини аниқлаш, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, қизлардаги бирламчи оғриқли ҳайзни аниқлаш, ювенил дисменорея патогенезини мукамал тушуниш бўйича қатор текширувлар амалга оширилмоқда, жумладан, қизларнинг ҳаёт сифатини яхшилайдиган профилактика тадбирларининг самарадорлигини ошириш; диагностика усуллари ва янги патогенетик асосланган даволашни ишлаб чиқиш, шунингдек асоратларни камайтириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. МДХ давлатларида, хусусан, Марказий Осиё ҳудудларида бирламчи дисменореянинг тарқалиши, мазкур патологиянинг асосий сабаби бўлиб, антенатал, болалик ва ўсмирлик даврларида таъсир қилувчи кўп сонли ноҳуш омилларнинг келиб чиқиши муаммонинг долзарблигидан далолат беради (Межевитинова Е. А. ва ҳаммуал., 2017). Дисменореяни ўрганиш бўйича кўп сонли тадқиқотлар ўтказилганлигига қарамай, бирламчи дисменореянинг турли мамлакатларда тарқалиш кўрсаткичи, айниқса, Скандинавия, Янги Зеландия, Жанубий Африкада юқори даражада қолмоқда (Laufer M. R., 2007; Proctor M.A., 2014; Iacovides S.O et al., 2015). Ҳозирги кунда дисменореянинг ривожланишига таъсир қилувчи қатор хавф омиллари аниқланган бўлсада, тадқиқотчилар ўзаро бир тўхтамга кела олмаган, атроф - муҳит хавф омиллари ва шу қаторда бирламчи дисменорея ривожланишидаги генетик омилларни чуқурроқ тушуниш учун қарама қарши натижаларни ҳисобга олган ҳолда тадқиқотларни давом этиш зарур (Kang D.H., 2014; Ju H et al., 2014).

Дунёнинг турли мамлакатларида ювенил дисменореянинг тарқалганлигини ўрганиш бўйича кўп микдордаги тадқиқотларнинг олиб борилишига қарамай, республикамизда бу муаммони ўрганишга фақат бир неча тадқиқотлар бағишланган бўлиб (Аюпова Ф.М., 1997; Каримова Ф.Д., 2011), мазкур тадқиқотлар қизлардаги бирламчи дисменореяни аниқлаш ва

даволаш зарурлигини талаб қилади. Ҳозирда этиопатогенез, тасниф ва даволашга тўғри ёндашув баҳс-мунозаралигича қоляпти. Қизларда мукамаллашмаган бириктирувчи тўқима дисплазия шакли билан бирламчи дисменореянинг кечиш хусусиятларини ўрганилган (Гуменюк О. И., 2015; Моцная О.В. ва ҳаммуалл., 2013). Магний миқдорли ўзаро боғланган бириктирувчи тўқима мезонлари билан ҳомиладор аёллар сийдигида оксипролин коллагеннинг парчаланишида биокимёвий маркерни аниқлаш йўли билан бириктирувчи тўқима ҳолатини баҳоланган (Ожогина Е.В., 2013; Лукина Т. С. ва ҳаммуалл., 2015). Шундай экан, бирламчи дисменореяли қизларда магний миқдориға боғлиқ бириктирувчи тўқиманинг ҳолати тўғрисида маълумотга эга бўлмадик.

Юқорида кўрсатилган фактлар шуни кўрсатади-ки, гипомагниемия ва бириктирувчи тўқима дисплазиясига боғлиқ ювенил дисменореянинг шаклланишида хавф омилларининг аҳамияти тўлиқ ўрганилмаган. Ювенил дисменорея патогенезига оид бириктирувчи тўқима билан боғлиқ магний, прогестерон танқислиги, вегетатив асаб тизимидаги муаммолар ўз ечимини ҳозиргача топгани йўқ ва уни даволаш самарадорлигини ошириш ўсмирлар гинекологиясининг энг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.970005260 «Аёллар репродуктив саломатлигининг тиббий ва ижтимоий муаммолари» илмий тадқиқот лойихаси доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади ювенил дисменорея ташҳисини амалга ошириш ва даволашга таққослама ёндашиш алгоритминини ишлаб чиқишни инobatга олган ҳолда касаллик патогенезининг ривожланишини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

саволнома ёрдамида қизларда оғриқли ҳайзнинг учраш даражаси ва ювенил дисменорея ривожланишида бириктирувчи тўқима дисплазияси аҳамиятини баҳолаш;

қизларда ювенил дисменорея ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш;

дисменореяли қизларда жинсий стероидлар рецепторларининг бир аллелли генлар полиморфизми текшируви асосида эндометрий регуляциясини ва ангиогенез бошқарувини молекуляр-генетик механизмлар бузилишидаги ролини аниқлаш;

дисменореяли қизларда миёда қон айланишининг бузилиш хусусиятларини магний миқдориға ва дисменореянинг оғирлик даражаси боғлиқлигини аниқлаш;

қон зардобиди магний миқдори ва дисменореянинг оғирлик даражасига боғлиқ эстрадиол ҳамда прогестероннинг ўзаро муносабатининг ўзгариш

хусусиятларини ҳисоблаш, гормонлар даражасини аниқлаш ва 3 турдаги гормонал бузилишнинг учраш тезлигини аниқлаш;

қон зардобида магний миқдори билан ўзаро боғлиқ дисменорея даражасидаги қизларнинг руҳий ҳолати ва бириктирувчи тўқима ҳолатини баҳолаш;

дисменореяли қизларда аниқланган янги патогенетик механизмларни инобатга олган ҳолда, даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Андижон вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт марказининг гинекология бўлимига илк бор мурожаат қилган бирламчи дисменореяли 12 ёшдан 18 ёшгача бўлган 174 қизлар бириктирувчи тўқима дисплазия мезонлари билан, 56 нафар – бириктирувчи тўқима дисплазия мезонларисиз ва 50 нафар соғлом қизлар танланди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ювенил дисменорея касаллигидан азият чекаётган қизлар сийдиги ва қон зардобининг клиник кўринишлари ҳисобланди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, гинекологик, генетик, қоннинг биокимёвий таҳлили, сийдик, қин ажралмаларини лаборатор текшируви, ўн балли визуал-аналог шкаласи бўйича оғриқни ҳис қилишни баҳолаш, Кордо вегетатив индексини ҳисоблаш, БДТ белгиларини аниқлаш, реоэнцефалография ва статистик усуллари қўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор тиббий кўрик натижасида гинекологик патологияси бўлган қизларда БТД белгиларини ҳисобга олган ҳолда ЮД учраш частотаси, прогностик ва клиник-диагностик аҳамияти аниқланган;

ЮДнинг ривожланишига боғлиқ ҳамда жинсий гормонлар метаболизмида иштирок этувчи ESR1 G2014A генининг аллель вариантининг тақсимланиши ювенил дисменореяли БТД бор қизларда (А) мутантли аллельни ва АА-аллелли гомозигот генотип учраши аниқланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб шахсларда ЮДли БТД бор қизларда шаклланиш ҳавфи ва клиник кечиши унинг бошқарувчи эстроген рецепторлари генининг (алфа (rs2228480 да аденин учун гуаниннинг бир нуклеотиди алмашинуви) полиморфизми билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор ўзбек популяциясида БТД бор қизларда I-типдаги коллаген ген полиморфизми (гуаниннинг rs1800012 да тимин билан битта нуклеотид алмашинуви) пайдо бўлиши ЮДнинг ривожланишида мойил омил эканлиги аниқланган;

ЮДли мижозларда юпқа эндометрий шаклланишининг генлар аро уюшмалар (NOS3 786 T>C, ESR1 397T>C) орқали генлар тармоғини ташкил этадиган молекуляр-генетик башорат қилувчилар роли исботланган;

ЮДдаги вегетатив асаб тизими ҳолати, руҳий аҳволи, бош мия қон томирларининг ҳолати бириктирувчи тўқима ҳолатига, дисменореянинг даражаларига ҳамда гипомагнемияга алоқадорлиги аниқланган;

оғриқ синдроми кучайишида БТДнинг роли, унинг дисменорея оғирлик даражаларига ва қон зардобидаги магний миқдorigа боғлиқлиги аниқланган;

ЮД да БТД бор ўсмир қизларни олиб бориш ва уларни даволаш алгоритми ишлаб чиқилган, терапиянинг ҳар ҳил турларига индивидуал ёндашув самардорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалариқуйидагилардан иборат:

ЮД генезидаги гипомагнемия билан бириктирувчи тўқима дисплазиясининг ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

ЮДда даволашнинг қўлланилган варианты самардорлигининг қиёсий баҳоланиши аниқ клиник ҳолатга боғлиқ даволаш усуллари танлаш ишлаб чиқилган;

Қизларда ишлаб чиқилган ЮДни даволаш ва патогенетик асосланган ташхислаш алгоритми касалликнинг оғирлик даражаси, БТД мезонларининг мавжудлиги ва НЯҚВ қўлланиши билан гипомагнемия ўсмирларда бириктирувчи тўқималарнинг кейинги парчаланишини ривожланишининг олдини олади ҳамда дистормонемиянинг илк босқичларида ривожланишдан огоҳлантирилиши ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, ЮДли қизларнинг сони етарли эканлиги, шунингдек, биокимёвий, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги ҳамда тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, ҳулоса олинган натижаларнинг ваколатли тузулмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, ювенил дисменореяли қизларда бириктирувчи тўқима дисплазия ҳолати, гипомагнемия гормонал статусига асосланган ҳолда касаллик ривожланиш патогенезининг замонавий схемаси изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ЮДнинг ривожланишида хавф омилларини баҳолаш орқали БТД мезонларини аниқлаш, даволаш усулини танлашда касалликни оғирлик даражаси эътиборга олинган ҳолда изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ЮДни аниқлашни мукаммаллаштириш ва даволашга таққослама ёндашиш бўйича олинган натижалар асосида:

«Ювенил дисменореянинг диагностикаси ва даволаш алгоритми» мавзусидаги услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 30 январдаги 8-н-р/36-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома қиз болаларда ювенил дисменореяни эрта ташхислаш, клиник кечишини аниқлаш, лаборатор ташхислаш ва даволашнинг оптимал вариантини танлаш имконини берган;

Ювенил дисменореянинг клиник кўринишлари, ташхислаш усуллари ва олдиндан аниқлаш чора-тадбирлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Андижон вилояти Перинатал маркази, шаҳар туғруқ комплекси, кўп тармоқли вилоят болалар тиббиёт марказининг

гинекология бўлими, Андижон давлат тиббиёт институтининг акушерлик ва гинекология кафедраларида, шунингдек, Фарғона вилояти ўсмирлар диспансерида клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 29 сентябрдаги 8н-д/53-сон ва 2020 йил 29 январдаги 8н-р/36 маълумотномаси).

Амалиётга жорий этилган натижалар ювенил дисменорея билан касалланган беморларни даволаш ва ташхислаш сифатини яхшилаш, ҳамда асоратларини олдини олиш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3та халқаро, 4-та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамалардан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 38 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 23 та мақола, жумладан 16 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертация ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 187 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг биринчи **«Ювенил дисменорея, этиопатогенез, ривожланиш хавф омиллари, клиникаси ва даволаш усуллари»** деб номланган бобида диссертация тадқиқотининг ювенил дисменорея ривожланиш хавф омиллари ва этиопатогенез хусусиятларига қаратилган назарий аспектлар ҳамда тадқиқотнинг тизимлаштирилганлиги таҳлил қилинган. Ювенил дисменорея, замонавий даволаш концепцияси, ювенил дисменореянинг олдини олишда гормонал ва минерал гомеостаз ўзгаришининг ўзаро боғлиқлиги, шунингдек, мазкур муаммонинг ҳал қилинмаган ҳамда ҳал қилиниши керак бўлган аспекти аниқланган.

Диссертациянинг **«Текширувдан ўтказилган қизларнинг клиник тавсифи. Тадқиқотнинг материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материалининг умумий тавсифи ва қўлланилган генетик ва

биокимёвий усулларни ўз ичига олган тадқиқотнинг материал ва усуллари ёритилган.

Диссертация 230 нафар қизлар ҳайз даврининг оғриқли кечишини текшириш натижалари таҳлилига асосланади. Тадқиқотлар 3 босқичда ўтказилган: 1 босқичда — 230 нафар қизлар ва уларнинг оналари томонидан тўлдирилган саволнома (анкеталар) орқали хавф омилларини аниқлаш; 2 босқичда — 230 нафар қизларда тадқиқотнинг клиник текширувлари ўтказилган ва 3 босқичда — 220 нафар қизларнинг оғриқли ҳайз даври турли усуллар ёрдамида даволаш самарадорлиги баҳоланди; назорат гуруҳида 50 нафар соғлом нормал ҳайзли қизлар кузатилди. Тадқиқотнинг мақсадли ўтказилиши учун қизлар ва оналарининг анамнез маълумотлари ҳамда текширувнинг ҳолис ёки махсус усуллари ҳисобга олинган текширув картаси тузилди. Андижон вилоятининг турли туманларида 864 нафар қизлар профилактик кўрувдан ўтказилганда, ювенил дисменореянинг учраш тезлиги 42,8% ни ташкил қилди. Асосий гуруҳ Э. Делигеороглу и Д. И. Арвантинос (1996) ҳамда мослаштирилган визуал-аналогли оғриқни баҳолаш шкаласи ёрдамида баҳоланиб, дисменореянинг оғирлик даражасига қараб, оғриқ синдромининг кучлилиги бўйича 3 гуруҳга бўлинди. 5 баллгача бўлган оғриқ синдроми енгил даражали, 7 баллгача ўрта оғир даражали ва 7 баллдан юқори бўлганда оғир даражали дисменорея деб баҳоланган.

Бириктирувчи тўқима дисплазияси мезонлари аниқланган ювенил дисменореяли қизлар қуйидаги параметрлар бўйича текширувдан ўтказилган:

1) беморнинг умумий аҳволи, ирсияти, аллергоанамнези, бошидан кечирган касалликлари ҳақидаги клиник интервью.

2) бемор бўйи (см) ва тана вазнини ўлчаш; Варги индекси бўйича бўй-ваззли индекси: $ВИ = (\text{грамм ҳисобида тана вазни} / \text{бўй см}^2) - (\text{ёши} / 100)$ ўз ичига олувчи физикал текширув.

3) Ташқи кўрувда бириктирувчи тўқима дисплазияси мезонлари даражаси аниқланди (Кадурина Т.И. балли шкаласи (2008)). Текширилганларга терапевт, окулист, отоларинголог, стоматолог, гематолог каби мутахассислар томонидан керакли маслаҳатлар берилди.

Асосий гуруҳда текширилганларда вегетатив асаб тизими турини аниқлаш мақсадида Кордо формуласи бўйича вегетатив индекс аниқланди (Вейн А. А. 2003).

Кичик чанок аъзолари патологияси (яллиғланиш жараёни, бачадон ривожланиши нуқсонлари, эндометриоз) билан боғлиқ иккиламчи дисменореядан истисно учун барча ювенил дисменореяли қизларда 1993 йилда Токиода ишлаб чиқилган EUB – 515- А «Hitachi» (стационар шароитда) сканер аппарати билан ультратовуш текшируви ўтказилди.

Бош мия қон томирлари ҳолатини баҳолаш мақсадида ҳайз олди кунлари, ҳайз циклининг 25-28 кунлари, оғриқдан ташқари кунлари, оғриқли ҳайз пайтида «Реограф Р4 - 0,2» (СССР, Москва тиббий аппаратуралари заводи, 1988й.) аппарати ёрдамида реоэнцефалография (РЭГ) ўтказилди. Бош мия

ярим шарларининг вертебробазиллар ва церебрал қон томирлари тонуси рўйхатдан ўтказилди.

Генетик текширувлар ЎЗР.ФА Иммунология ва инсон геномикаси илмий-текшириш институтининг лабораториясида олиб борилди.

Тадқиқотнинг биокимёвий текширув усуллари Тошкент тиббиёт академиясининг молекуляр – хужайрали технологиялар ва экспериментал терапия Марказий Илмий текширув лабораториясида ўтказилди (мудир, катта илмий ходим Комарин А. С.). Маълумотларни статистик таҳлил қилиш учун STATISTICA-6.0 статистик дастурлардан фойдаланилди.

Диссертациянинг **“Ювенил дисменорея хавф омиллари, клиник тавсифи ва мия қон айланиши хусусиятлари”** деб номланган учинчи бобида ювенил дисменореяли қизларда бириктирувчи тўқима дисплазияси мезонларининг аниқланганлиги алоҳида белгилар бўйича таҳлил қилинди. Хавф омиллари барча зарур маълумотлар: паспорт, анамнез, текширилаётган пайтдаги ижтимоий - иқтисодий турмуш тарзи, жисмоний ривожланиши, онасининг репродуктив фаолияти, унда сурункали касалликларнинг мавжудлиги, ҳомиладорликнинг кечиши ва шу қиз туғилган туғриқ ҳолати, унинг биринчи йиллардаги ривожланишини ҳисобга олувчи алоҳида махсус ишлаб чиқилган карта –анкета бўйича аниқланди.

Шунингдек, картада БТД мезонлари ва оғриқнинг визуал - аналогли шкаласи акс этган. Биринчи босқичда ювенил дисменореянинг ривожланишида муҳим хавф омилларини аниқлаш мақсадида қизлар ва уларнинг оналари томонидан тўлдирилган 230 та анкета таҳлил қилинди. Ижтимоий - иқтисодий турмуш тарзи таҳлил қилинганда, бирламчи дисменорея шаклланишида ўсмир қизлар ҳаёт шароитининг қониқарсизлиги ($RR=1,5$; $P<0,05$) ва моддий ойлик даромаднинг ҳар бир киши учун яшаш минимумидан пастлиги ($RR=6,90$; $P<0,001$); оиладаги ноҳуш шароит ($RR=2,44$; $P<0,001$) ҳисобланди. Она томонидан қизларда ювенил дисменореяни чақирувчи қатор хавф омиллари эътироф этилган бўлиб, улар қуйидагилардир: шу фарзанд туғилишида онанинг ёши 30 ёш дан ошганлиги ($RR=2,09$; $P<0,001$); ўрта маълумотли бўлиши ($RR=8,75$; $P<0,001$); ирсий мойиллиги ($RR=2,97$; $P<0,01$); ҳомиладорликдан аввал ва ҳомиладорлик пайтидаги сийдик йўллари инфекцияси мавжудлиги ($RR=6,67$; $P<0,001$); ҳомиладорликнинг кечишида ($RR=20,0$, $P<0,001$) ва туғруқдаги асоратлар ($RR=5$; $P<0,01$). Қиз бола томонидан дисменореянинг шаклланишига олиб келувчи омиллар: туғилганда тана вазнининг кичиклиги (3000 г дан кам) ($RR=10,21$; $P<0,001$); бошидан кечирган инфекциялар ва сурункали инфекция ўчоғларининг мавжудлиги ($RR=6,43$; $P<0,001$); менархенинг кечикиши ($RR=8,15$; $P<0,01$); кўшимча ақлий ва руҳий зўриқишлар ($RR=9,70$; $P<0,01$) ҳисбланади. Ювенил дисменорея ривожланишида БТД белгиларининг мавжудлиги муҳим роль ўйнайди. БТД белгилари: аллергия реакцияларга ($RR=14,46$; $P<0,001$), терида кўкаришлар ҳосил бўлишига ($RR=11,61$; $P<0,001$) ва вегето-қон томир дисфункцияларга мойиллик ($RR=11,675$; $P<0,001$), тана вазнининг етишмаслиги ($RR=9,11$; $P<0,001$), бўғинлар гипермобиллиги

(RR=9,11; P<0,001), миопия (RR=4,52; P<0,01) ҳамда ошқозон ичак трактининг эвакуатор функциясининг бузилиши (RR=4,88; P<0,01). БТД бўлган қизларда ЮД 48,6% ўрта оғир ва 19,6% оғир даражада, БТД мавжуд бўлмаган қизларда эса ЮД 4,3% енгил даража, 10,4% ўрта оғир, 9,5% оғир даражада устунлик қилган.

Текширилган ювенил дисменореяли қизларнинг умумий сонини дисменореянинг компенсациялашган тури билан касалланган қизлар кўпчиликини ташкил қилишига қарамай, оғир дисменореяли қизлар орасида БТД мавжуд бўлган ва дисменореянинг компенсацияланмаган шакли билан касалланган қизлар сони кўпчиликини ташкил қилади.

Ювенил дисменореяли қизларда вегетатив асаб тизими текшируви 21,3% қизларда эйтония, 50,4% қизларда юрак-қон томир тизимига нисбатан симпатик таъсир, 32,6% қизларда юрак-қон томир тизимига парасимпатик тонуснинг ортиқлигини аниқлади. Шу билан бирга БТД белгиларининг мавжудлиги ёки мавжуд эмаслиги билан боғлиқ вегетатив асаб тизими таҳлили сезиларли фарқни кўрсатди. БТД бўлганда симпатикотониклар учраш тезлиги 1,64 марта ошиши, эйтоник ва ваготониклар сони эса, БТД белгилари йўқ қизлар гуруҳи кўрсаткичига мос ҳолда нисбатан 1,81 ва 1,28 баробар камайгани аниқланган. Шубҳасиз, БТД ва ювенил дисменореяли қизлар юрак қон-томир тизимига симпатик таъсирнинг устунлиги ювенил дисменореянинг клиник кечишида маълум асорат (из) қолдиради. БТД белгилари мавжуд қизларда вегетатив асаб тизими томонидан аниқланган неврологик симптоматика кўпинча ва асосан, парасимпатик ҳамда симпатик турига тааллуқли эканлиги аниқланган. БТД белгилари билан ювенил дисменореяли беморларнинг парасимпатик тури бўйича вегетатив симптоматика дим хоналарда талваса ва ҳушидан кетиш кўринишда 4,14, 4,15 марта аниқланган; БТД белгиларисиз ювенил дисменореяли қизларга нисбатан шишиш, аллергия реакция, тана ҳароратнинг пасайиши ҳамда артериал босимнинг тушиши 2,62; 2,57; 2,58 баробар кўпроқ кузатилган. Текширилганларнинг кўпчилигида БТД белгиларисиз беморлар гуруҳига нисбатан юқорида санаб ўтилган белгилар 1,81 баробар кўплиги аниқланган.

Генетик тадқиқот таҳлили шуни кўрсатди-ки, ESR1 G2014A генининг аллель вариантынинг тақсимланиши ювенил дисменореяли БТД бор қизларда (n=64) БТД йўқ (n=54) қизларга ва назорат гуруҳдаги қизларга солиштирган ҳолда, (А) мутантли аллельни учратилиши ювенил дисменореяли БТД бор қизларда ишончли равишда юқорироқ ($\chi^2 = 4,515$, $p < 0,033$, $OR \geq 2,14$). ААаллелли гомозигот генотип иштирокида ҳам учратилиши кўпроқ кузатилган ($\chi^2 = 3,718$, $P = 0,05$, $OR \geq 4,25$) (1-жадвал).

Дисменореяли қизларда жинсий стероидлар рецепторларининг бираллелли генлар полиморфизми текшируви асосида эндометрий регуляциясини ва ангиогенез бошқарувини молекуляр-генетик механизмлар бузилишидаги ролини аниқлаш натижаси шуни кўрсатди-ки, ювенил дисменореяли қизларда альфа эстроген рецепторининг мутант аллель генининг учратилиши БТД бор қизларда 1,9 маротаба ошганлиги ва I тип

коллаген полиморфизмни учратилиши соғлом қизларга нисбатан юқори фарқи аниқланган.

Ювенил дисменореяли қизларда вегетатив симптоматиканинг мавжудлигикон томирлар тонуси ва бош мия қон томирлари ҳолатининг бузилишига сабаб бўлиши мумкин. Демак, РЭГ натижаларига кўра, бу ярим шарлараро ассимметрия, артериал қон томир тонусининг ошиши, уларнинг қон билан тўйинишининг камайиши, мия веналари тонусининг пасайиши, веналарда қон оқишининг ёмонлашиши, миянинг интракраниал томирлари

1-жадвал

Аллеллар ва генотиплар ESR1 G2014A ген ювенил дисменореяли БТД бор қизларда БТД йўқ қизларга ва назорат гуруҳдаги қизларга солиштирган ҳолда тақсимланиши

Гено-тип	ЮД+ БТД n=64	ЮД+ БТД, %	Гено-тип	ЮД БТД йўқ, n=54	ЮД БТД йўқ, %	OR	χ^2	P
G	99	77,34	G	95	87,96	0,47	4,515	0,033
A	29	22,66	A	13	12,04	2,14		
GG	44	68,75	GG	43	79,63	0,56	1,79	0,2
GA	11	17,19	GA	9	16,67	1,04	0,006	1
AA	9	14,06	AA	2	3,70	4,25	3,718	0,05

торайиши ва экстракраниал томирларининг кенгайишининг турли даражада ифодаланиши билан намоён бўлади. БТД белгилари мавжуд гуруҳ қизларида юқоридаги ўзгаришлар 2-2,5 марта кўпроқ кузатилган. 24,3% қизларда контурли ва вақтга боғлиқ РЭГ таҳлили ўтказилганда, БТД бор қизларда афзал саналувчи томирлар тонусининг турғун бўлмаганлиги номаълум вақт орасидаги тартибли кетма-кетлик кўринишида нормада, пасайган ёки ошган тонус сифатида аниқланган. Оғриқ хуружида миянинг артериал томирлари тонуси ўзгаришсиз қолган, лекин шу жараёнлар БТД белгилари мавжуд қизларда кучлироқ намоён бўлган. Демак, БТД ва ювенил дисменореяли қизларда артериал қон қўйилиш ва венадан қон оқиш орасидаги номувофиқлик ҳайз пайтида бош оғриғига олиб келади.

Диссертациянинг «Ювенил дисменореянинг биохимик хусусиятлари ва уларнинг клиник белгилар билан боғлиқлиги» деб номланган тўртинчи бобида оғирликнинг турли даражадаги ЮДли қизларда бириктирувчи тўқиманинг ҳолати коллаген парчаланишида ҳосил бўладиган маҳсулот – оксипролин миқдори сийдикда аниқланиши орқали баҳоланиши ўтказилган (Шараев П. Н. ва ҳаммуал., 1990). Текширилганлар сийдигидаги оксипролинни аниқлаш усули 88,2% сезувчанлик ва 96% ўзига хослик аниқланди, PPV=98%, NPV=59,7% (2-жадвал).

ЮД ли қизларда БТД мезонларга боғлиқ ҳолда суткали сийдикдаги оксипролин миқдори (мкмоль/сут) ДСТ, $M \pm m$

Гуруҳлар	Оксипролин миқдори, мкмоль/сут		
	озод	Пептид-боғланган	Оқсил-боғланган
Соғлом, n=25	18,4±1,34	155,7±13,6	8,4±0,63
ЮД БТД йўқ			
енгил, n=10	18,81±0,30	156,63±0,16	8,33±0,26
ўрта, n=31	18,42±0,27	155,81±0,24	8,32±0,23
оғир, n=15	17,82±0,35	156,33±0,37	8,11±0,35
ЮД БТД бор			
енгил, n=24	26,02±0,96 ^{а,б}	163,64±0,97 ^{а,б}	8,45±0,55
ўрта, n=100	34,54±1,07 ^{а,б}	167,33±0,92 ^{а,б}	8,20±0,63
оғир, n=50	57,83±0,88 ^{а,б}	171,06±0,97 ^{а,б}	8,82±1,51

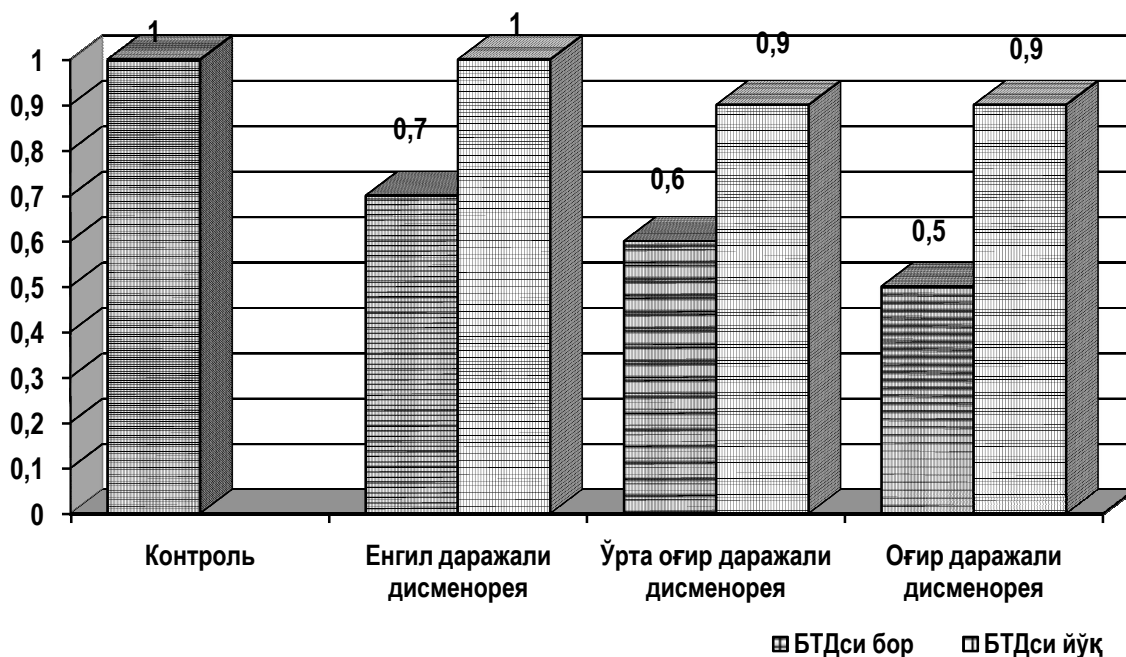
Изоҳ: а – фарқлар соғлом қизлар гуруҳига нисбатан аҳамиятли, б – фарқлар ЮДли БТД йўқ қизлар гуруҳига нисбатан аҳамиятли ($P < 0,05$).

Бу борада ўтказилган текширувлар БТДли қизлардаги дисменорея қанчалик оғир бўлса, оксипролин кўрсаткичлари шунчалик баланд бўлишини, БТДсиз қизлар сийдигидаги оксипролин миқдори бўлса сезиларли ўзгаришларга эга бўлмаганлигини кўрсатади. Дисменореяли қизларда БТД мезонлари қанча кўп бўлса, дисменорея оғирлик даражаси юқори бўлишини ва бу уларда сийдикдаги оксипролин экскрецияси ошишини аниқлайди.

Оксипролин экскрецияси ва ЮД даражалари ўртасидаги корреляцион таҳлил эркин оксипролин миқдори ($r=+0,84 \pm 0,25$, $p < 0,02$) дисменореянининг оғирлик даражаси орасидаги кучли мусбат корреляция мавжудлигини кўрсатади. Суткалик сийдикда оксипролиннинг юқори кўрсаткичларининг аниқланиши организмда коллагеннинг кучли парчаланиши ҳисобланади (1-расм).

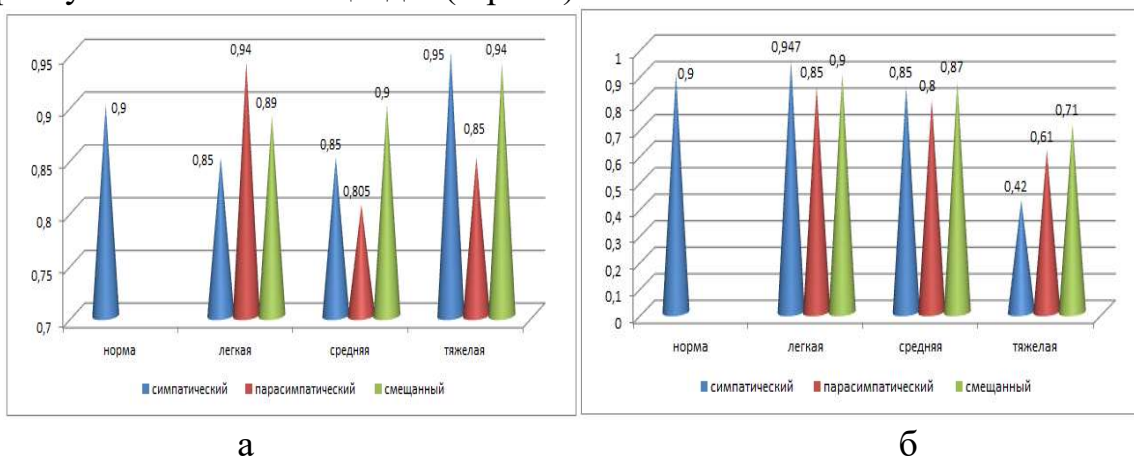
Дисменорея, асосида туғма ёки орттирилган давомий хужайра ичи магнийнинг етишмаслиги бўлган БТДнинг кўринишларидан бири ҳисобланади, уни аниқлаш учун ҳайз циклининг иккинчи фазасида, ҳайздан олдинги кунларда, асосан ҳайз циклининг 25-28-кунлари қон таркибида магний миқдорини аниқлаш орқали ўргандик. Бу эса бачадоннинг бойлам аппарати таркибига кирган ва кичик чанок аъзоларини қоплайдиган бириктирувчи тўқиманинг таркибий қисми ҳисобланиб, коллагеннинг кучли парчаланишидан маълумот беради.

Қизлардаги дисгормонал ҳолат уларнинг стероид профилида ўз аксини топади. Шу боис ювенил дисменорея билан ҳасталанган қизларнинг стероид профилини ўрганиш ҳайз циклининг иккинчи фазасида, (ҳайз циклининг 25-28-кунлари) ҳайз циклидан олдинги гормонал ҳолатни баҳолашда ўтказилади.



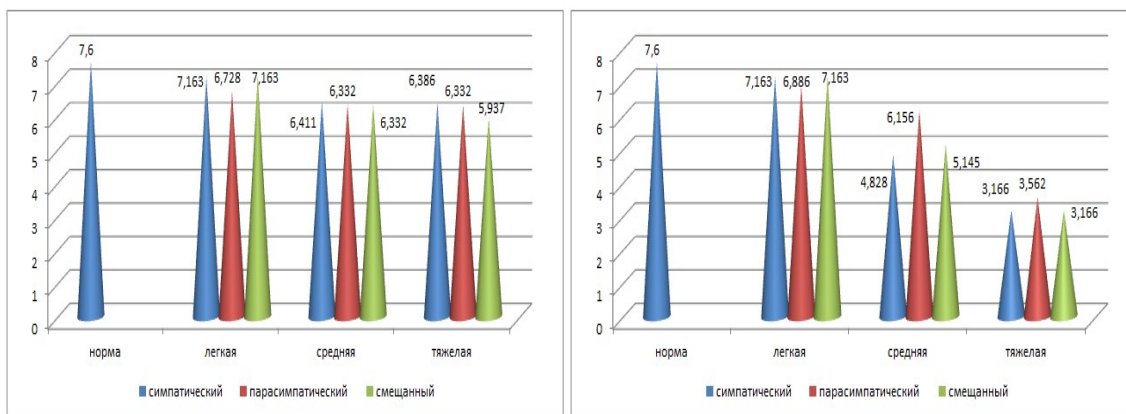
1-расм. Бириктирувчи тўқима дисплазиясига оид қон зардобидаги магнийнинг (ммоль/л) дисменореяли қизларда миқдори.

Қон зардобида прогестерон ва эстрадиол миқдорини, шунингдек, ҳайз циклининг иккинчи фазасида оғриқ рецепторларини блокловчи овариал опиодларнинг ўсишида муҳим роль ўйновчи эстрадиол ва прогестероннинг ўзаро муносабатини аниқладик(2-расм).



2 - расм. Асаб тизими шаклига боғлиқ ҳолда БТД-йўқ (а) ва БТД-бор(б) бор дисменореяли қизлардаги эстрадиол миқдори.

Бирламчи дисменорея билан қизларнинг гормонал профили таҳлили гипопрогестеронемиянинг маълум ролини ва эстрадиол:прогестероннингўзаро муносабати пасайишини кўрсатди. Оксипролинурия ва гипомагниемия ифодаланишида намоён бўлувчи бирлаштирувчи тўқима дисплазияси белгиларининг мавжудлиги дисменореянинг авж олишига сабаб бўлувчи дисгормонал бузилишларни кучайтиради (3-расм).

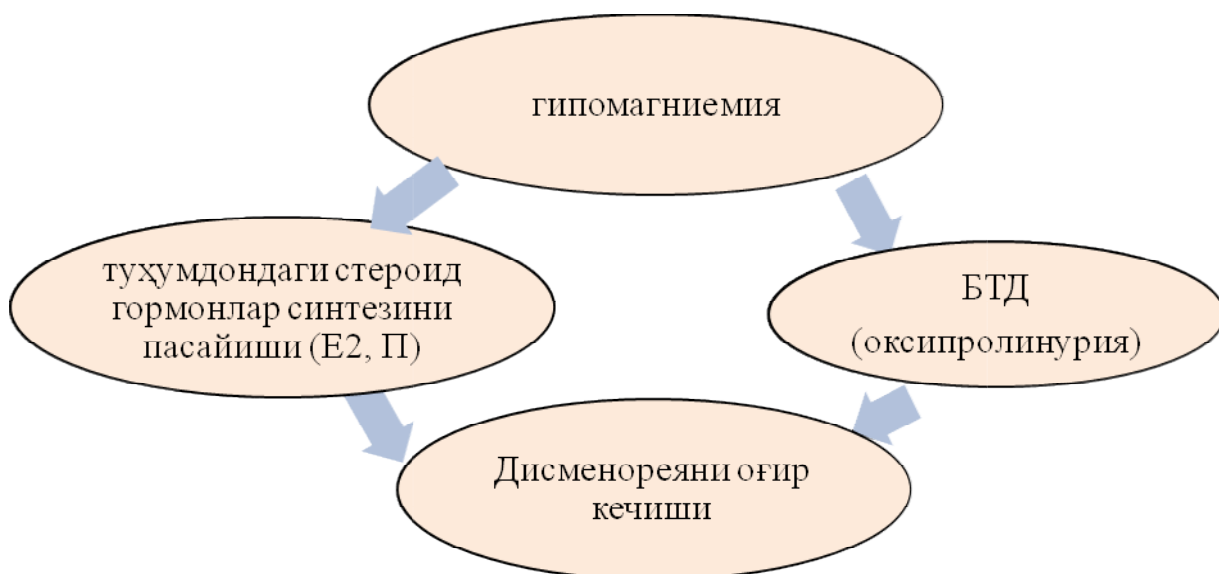


3 - расм. Асаб тизими шаклига боғлиқ ҳолда БТД-йўк (а) ва БТД бор(б) дисменореяли қизлардаги прогестероннинг миқдори.

Юқорида келтирилган маълумотларга асосланган ҳолда магнийни ювенил дисменореяни ривожланишидаги роли аниқланди(4-расм). Агар енгил даражали дисменореяда стероидли жинсий гормонлар миқдори сезиларли ўзгармаса, дисменореянинг ўрта даражасида эстрадиол миқдорининг нормада сақланишида гипопрогестеронемияни ва оғир даражали дисменореяда – ҳар иккала гормонлар миқдорининг пасайишини кузатдик. Бу ўзгаришлар ВАТ турига боғлиқ бўлиб, бир-бирини бошқариб туради. Шу билан бирга текширилган бирламчи дисменореяли қизларда гормонал дисбаланс гипوماгнемия билан корреляция қилинади.

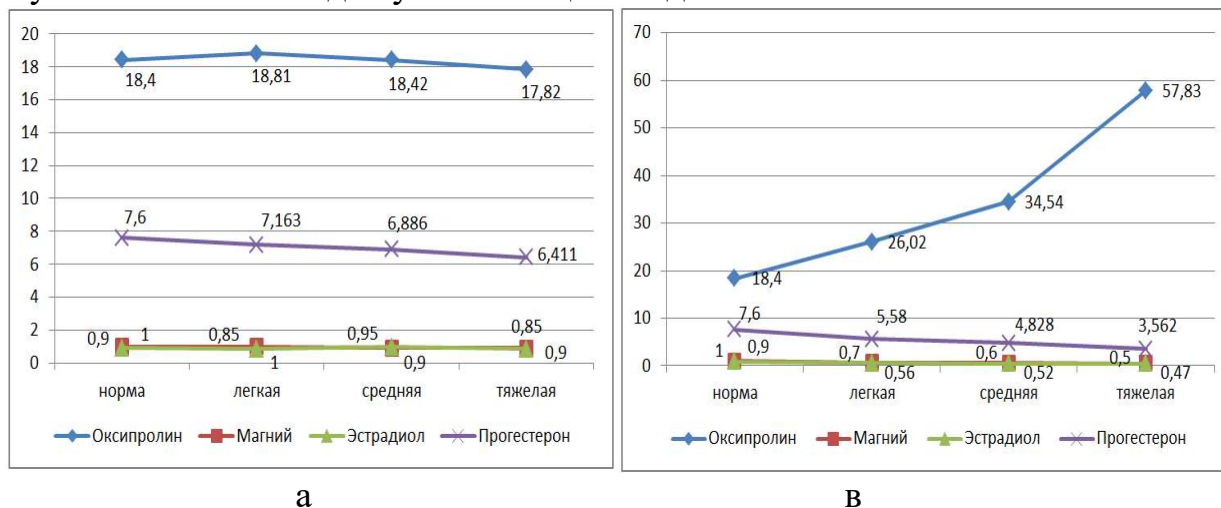
Дисменореянинг оғирлик даражаси ва прогестерон миқдори орасида ($r=-0,98\pm0,1$, $p<0,01$) ҳамда эстрадиол миқдори билан ($r=-0,92\pm0,1$, $p<0,01$) дисменореянинг оғирлик даражаси ўртасида кучли қайталанувчи корреляция аниқланган.

БТД белгиларисиз дисменореяли қизларда патологик жараён оғирлашган сари қон зардобиди прогестерон миқдори ва Э/Пнинг секин-аста пасайиши ва ВАТ тури симпатик турга мансублиги аниқланди. БТД белгилари билан ювенил дисменореянинг кечиши оғир даражали бирламчи дисменорея ва Э/П ўзаро муносабатининг пасайишида авж олувчи гипопрогестеронемия ва гипопрогестеронемиянинг устунлиги аниқланди.



4 - расм. Ювенил дисменореяни ривожланишида магнийнинг роли.

Аниқланган ўзгаришлар бирламчи дисменореянинг оғирлик даражасига, гормонал ўзгаришларга, гипомагниемия ва оксипролинурияга, асосан БТД белгиларининг мавжудлигига боғлиқ (5-расм) даволашда мукаммаллашган ёндашув талаб қилинади.



5-расм. БТДси йўқ-(а) ва БТДси-(б) бор ювенил дисменореяли қизлардаги оксипролинни суткали экскрециясининг қондаги магний, эстрадиол ва прогестерон миқдорининг узвий боғлиқлиги

Олинган натижаларга асосланиб, бирламчи дисменореянинг қиёсий ташҳислаш алгоритмини ишлаб чиқдик. Ювенил дисменореяни ташҳислаш учун таркибида гранула (кукун) кўринишидаги тез эрийдиган модда нимесулид (100 мг) дан иборат препаратини НЯҚП қўлладик, унинг таъсири яллиғланиш ўчоғида простагландинлар синтезини бошқарувчи изофермент – ЦОГ-2нинг ингибирланиши билан боғлиқ бўлиб, кукун навбатдаги ҳайз циклидан 3 кун олдин ва 3 кун ҳайз циклида 2 маҳал овқатдан кейин биттадан қабул қилинади. Унинг оғриқ синдромига таъсири билан бирламчи дисменореянинг қиёсий ташҳисини ўтказиш мумкин. Демак, препарат

истеъмол қилингандан сўнг биринчи 3 соатда оғриқ пасаяди ва оғриқ белгилари тез йўқолади, кейинги кунларда эса препарат таъсирининг сақланиши идиопатик простагландинемияни кўрсатади.

БТД ташҳиси учун коллаген парчаланишининг кўрсаткичи— оксипролин экскрециясини ва коллаген синтези стимулятори — магнийни аниқлашни таклиф қилдик ҳамда бу кўрсаткичлар ва дисменореянинг оғирлик даражаси ўртасида тўғри корреляция борлигини аниқладик. Бунда гипомагниемия ва дисгормонал силжишлар орасида, айниқса, БТД мавжуд бўлганда боғлиқлик борлиги аниқланди. Олинган натижаларга асосланиб, бирламчи дисменореянинг оғирлик даражаларининг баҳолаш мезонлари ва уларнинг ташҳислаш алгоритмини ишлаб чиқдик.

Диссертациянинг «**Ювенил дисменореядаги турли даволаш усуллари самарадорлигини баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида полипрагмазияни ортда қолдириб, даволашнинг замонавий қоидалари, оғриқли ҳайз ривожланишининг патогенетик механизмлари ва олинган натижаларимизга асосланган ҳолда, дисменореянинг оғирлик даражасига боғлиқ қиёсий комплекс даволаш баҳоланди. БТД белгиларисиз энгил даражадаги ЮДли қизларга ҳайздан 3 кун аввал ва 3 кун ҳайз циклида НЯҚП 1 кукундан кунига 2 маҳал овқатдан кейин буюрилади. Ўрта оғир даражадаги ЮДли қизларга НЯҚП фонида ҳайз циклининг 2 фазасида дюфастонтасия қилинади. ЮД ли БТД бор қизларга энгил даражада НЯҚП ва магний препаратини ушлаб турувчи дозада 1 таблеткадан кунига 3 маҳал ҳайз циклининг иккинчи фазасида тасия қилинади. Ўрта даражада НЯҚП, дюфастон, магний препарати ва вегетокорректор. БТДли оғир даражадаги ЮДли қизларга қуйидаги таркибда даволаш ўтказилган: НЯҚП+магний препарати + вегетокорректор+КОК. Даво таркибига НЯҚВ, магний препарати 100 мгдан 2 ҳафта мобайнида кунига 3 маҳал овқат пайтида буюрилди, сўнг дозаси камайтирилиб 48 мг кунига 3 маҳал овқат пайтида берилди, сульпирид 50 мг эрталаб ва микродозали монофазли КОК (этинилэстрадиол 20 мкг, гестоден 75 мкг) қўшилган ҳолда, ҳайз циклининг 7-чи кунидан бошлаб 1 табл. кунига 1 маҳалга ўтказилди, даволаш 3-6 ой давомида олиб борилди.

3 ой мобайнида ўтказилган бундай қиёсий ёндашув ЮД ни даволаш усулининг юқори самарадорлигини кўрсатди. Энгил даражали дисменореяли қизлар НЯҚПни таклиф қилган тартибда қабул қилишди, ўтказилган даводан сўнг қорин пастидаги оғриқ фақат 25% қизларда сақланди, бу қиёсий гуруҳга нисбатан 3,3 баробарига камроқ ($P<0,001$). Кўнгил айланиш ва қусиш каби вазомотор белгилар умуман йўқолди, бош оғриғининг энгил даражаси 25% даволанганлар орасида сақланди, лекин бирламчи дисменореянинг энгил даражасида бошқа клиник белгилар йўқолган. Агар қизлар қон зардобиди магний ва қон зардобиди эстрадиол, прогестерон даражалари анъанавий даволанишда пасайган бўлса, таклиф қилинган терапияда бу кўрсаткичлар сақланган.

Ўрта оғир даражадаги дисменореяли қизлар НЯҚП ва магний препарати қабул қилганда, қорин соҳасидаги оғриқ, кўнгил айланиш ва қусиш, бош оғриғи

фақат 18,7; 12,5 ва 6,3% қизларда кузатилди, бу қиёсий гуруҳдаги қизлардан 2,8 ($P<0,001$); 2,7 ($P<0,001$) ва 5,3 ($P<0,001$) мартаба кам. Бунда эстрадиол миқдори 1,54 ($P<0,05$) ва 1,7 ($P<0,01$) марта, прогестерон – 1,41 ($P<0,05$) ва 1,47 ($P<0,05$) марта, магний – 1,48 ($P<0,05$) ва 1,51 ($P<0,05$) марта дастлабки кўрсаткичлардан ва қиёсий гуруҳга нисбатан ошган.

Бирламчи дисменореянинг оғир даражасидаги беморлар НЯҚП+магний препарати+монофазли микродозали КОК(этинилэстрадиол 20 мкг ва гестоден 75 мкг) қабул қилганда, оғриқ ва вазомотор симптомлар 25% ва 12,5% қизларда сақланган. Улар бош айланиш, парестезия, жўнжикиш ва қизиб кетишдан шикоят қилишмаган, бу эса бирламчи дисменореяни даволашда таклиф қилинган усулнинг юқори самарадорлиги ҳақида маълумот беради. Эстрадиол ва айниқса, прогестерон миқдори секин-аста кўтарилган ва соғлом қизларнинг кўрсаткичларига яқинлашган.

БТД белгилари билан енгил даражадаги ЮДли қизлар НЯҚПни магний препарати билан таклиф қилинган схема бўйича қабул қилганлар, даводан сўнг қорин пастисидаги оғриқ фақат 22,2% қизда сақланган, бу эса қиёсий гуруҳга нисбатан 2,82 марта кам ($P<0,001$). Кўнгил айланиш ва қусиш каби вазомотор симптомлар умуман йўқолган, даволанганларда турли даражадаги бош айланиш 11,1% сақланиб қолган, бу эса қиёсий гуруҳга нисбатан 3,38 марта ($P<0,001$) кам. Эстрадиол ва прогестерон, магний кўрсаткичларига келганда эстрадиол 1,42 ($P<0,05$) ва 1,54 ($P<0,05$) марта, прогестерон– 1,22 ($P<0,05$) ва 1,26 ($P<0,05$) марта, магний – 1,23 ($P<0,05$) и 1,24 ($P<0,05$) марта дастлабки кўрсаткич ва қиёсий гуруҳга нисбатан кўпайган. Бундай ижобий ҳаракатларга қарамай, ўрганилаётган кўрсаткичлар нормативга етмаган.

БТД белгилари мавжуд ўрта оғир даражадаги ЮДли қизлар НЯҚП ва магний препарати билан даволанганда қорин соҳасидаги оғриқ, кўнгил айланиш ва қусиш, бош оғриғи ва айланиши 22,6; 6,4; 9,7 ва 6,4% қизларда қайд этилган, бу қиёсий гуруҳга нисбатан 2,32 ($P<0,001$); 6,7 ($P<0,001$); 3,93 ($P<0,001$) ва 5,2 ($P<0,001$) марта кам. Совуқ қотиш ва қизиб кетиш каби вегетатив симптомлар фақат 6,4% даволанганларда аниқланган, бу эса қиёсий гуруҳга нисбатан 4,47 ($P<0,001$) ва 3,72 ($P<0,001$) марта кам. Гормонлар миқдори ошган: эстрадиол 1,54 ($P<0,05$) ва 1,7 ($P<0,01$) баробар, прогестерон – 1,41 ($P<0,05$) ва 1,47 ($P<0,05$) баробар, магний – 1,48 ($P<0,05$) ва 1,51 ($P<0,05$) марта дастлабки кўрсаткичларга нисбатан ва қиёсий гуруҳга нисбатан кўплиги аниқланди. Лекан бундай ижобий ўзгаришларга қарамай, ўрганилаётган кўрсаткичлар нормативга етмаган.

БТД белгилари мавжуд оғир даражадаги бирламчи дисменореяли мижозлар НЯҚП+магний препарати+(этинилэстрадиол 20 мкг ва гестоден 75 мкг) қабул қилганда, қориндаги оғриқ синдроми 23,2% қизларда сақланган, бу қиёсий гуруҳга нисбатан 4,74 ($P<0,001$) марта кам. Кўнгил айланиш ва қусиш каби симптомлар фақат 11,7% қизларда сақланган. Бош оғриғи, бош айланиши, парестезия, жунжикиш, қизиб кетишга шикоятлар фақат 17,6; 11,7; 5,9; 11,7 ва 5,9% қизларда сақланган, бу 3,15 ($P<0,001$); 4,74 ($P<0,001$); 7,52 ($P<0,001$); 3,79 ($P<0,001$) ва 5,64 ($P<0,001$) баробар қиёсий гуруҳга тааллуқли

ҳолда нисбатан кам. Агар анъанавий даволашда эстрадиол, прогестерон ва магний миқдори дастлабки параметрларга нисбатан пасайган бўлса ва статистик аҳамиятга эга соғлом қизларнинг нисбий кўрсаткичларга нисбатан 2 маротаба паст бўлса, терапияда таклиф қилинган эстрадиол, прогестерон ва магний миқдорлари норматив кўрсаткичларгача кўтарилганлиги қайд этилди.

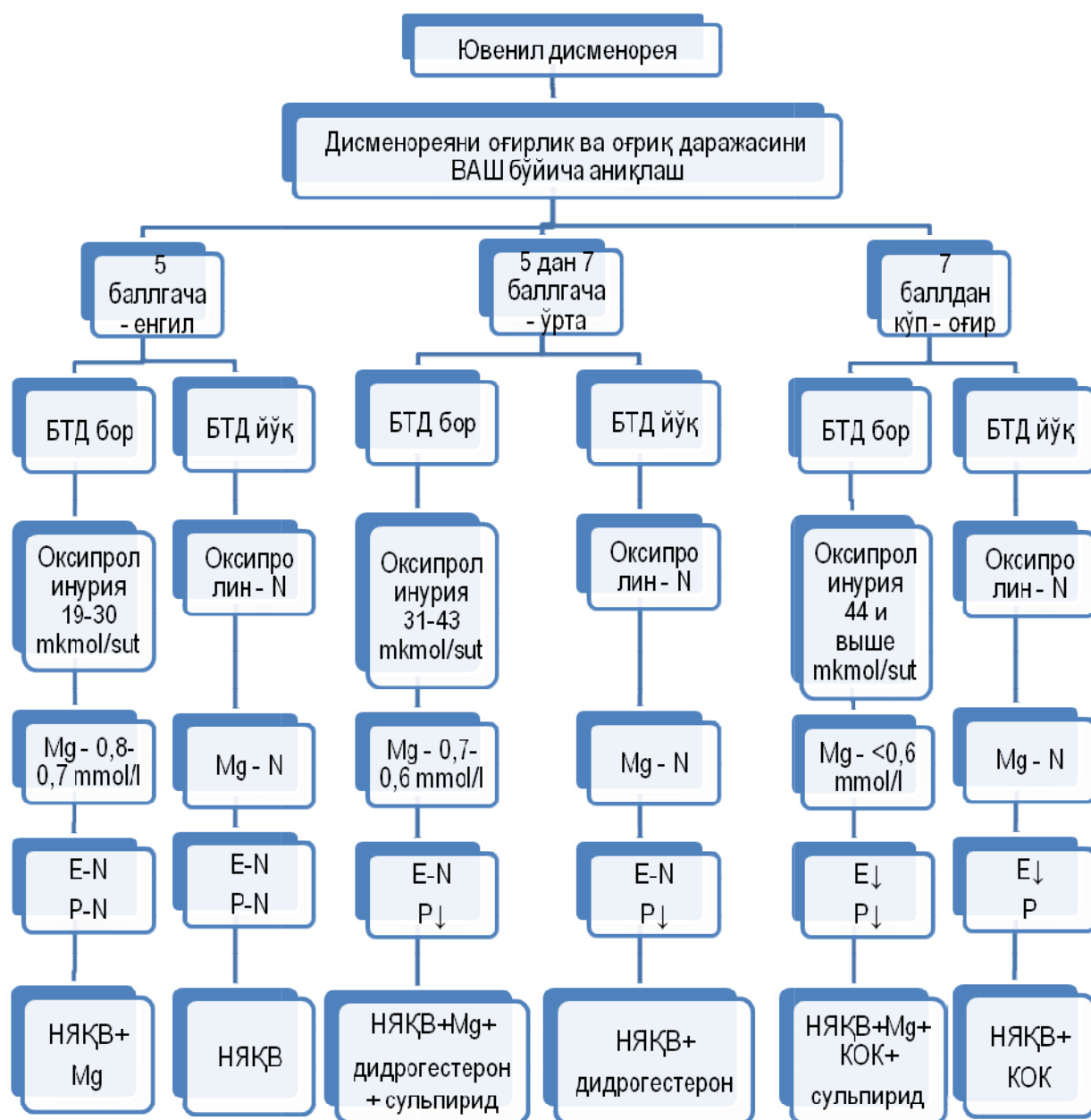
БТД белгилари мавжуд бўлган қизларнинг суткалик сийдигида оксипролин миқдори ва унинг фракцияларини аниқлаш орқали ЮДни даволашда таклиф қилинган даво усуллари самарадорлиги баҳоланди. Анъанавий терапиядан фарқи ўлароқ, енгил даражали дисменореяни даволашда НЯҚП ва магний препаратининг қўлланилиши, ошган оксипролин экскрецияси ва унинг фракцияларини камайтирган ва норматив кўрсаткичларга яқинлашган. Бирламчи дисменореянинг ўрта оғир даражасидаги қизларда тавсия қилинган терапия сийдикдаги умумий оксипролин миқдорини 1,68 ($P<0,001$) ва 1,4 ($P<0,01$) баробар, эркин оксипролин – 1,68 ($P<0,001$) ва 1,42 ($P<0,01$) баробар ва унинг боғланган шакли – 1,69 ($P<0,001$) ва 1,39 ($P<0,05$) баробар дастлабки кўрсаткичларга вақийсий гуруҳга нисбатан камайганлиги, ўрганилаётган кўрсаткичлар соғлом қизлар кўрсаткичларига яқинлашганлиги аниқланди.

Бирламчи дисменореянинг оғир даражасидаги қизлар гуруҳида тавсия қилинган терапияга НЯҚП+магний препарати+ микродозали монофазли КОК қўшилиши ўрганилган кўрсаткичларнинг кучли пасайишига олиб келди: умумий оксипролин миқдорининг – 2,62 ($P<0,001$) ва 2,15 ($P<0,001$) марта, эркин оксипролиннинг – 2,79 ($P<0,001$) ва 2,18 ($P<0,001$) марта, унинг боғланган шаклининг – 2,43 ($P<0,001$) ва 2,12 ($P<0,001$) марта дастлабки кўрсаткичларга ва қийсий гуруҳга нисбатан камайиб, соғлом қизлар кўрсаткичларига яқинлашганлиги аниқланди. Олинган натижалардан келиб чиқиб, БТД белгилари мавжуд ёки мавжуд бўлмаган ювенил дисменореяни турли оғирлик даражасини юқорида кўрсатиладиган схема бўйича даволаш алгоритминини ишлаб чиқдик. Бу миқдорларда даво самарадорлигини ошишига имкон берди. БТД белгилари мавжуд қизлардаги ювенил дисменореяни даволаш ҳам НЯҚПни қабул қилишдан бошланади. Препарат ҳайз циклидан олдин ва ҳайз кунлари 3 кун давомида кунига 2 маҳал овқатдан кейин 1 кундан буюрилади, магний препарати биргаликда бириктирувчи тўқима ҳолатини коррекциялаш мақсадида ЮДнинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда: енгил даражада – магний препарати 48 мг кунига 3 маҳал овқат пайтида узлуксиз тартибда 3 ой мобайнида, ўрта даражада – 100 мг 2 маҳал, оғир даражада эса – 100 мг кунига 3 маҳал 1 ой мобайнида, кейинчалик 100 мг дан 2 маҳал ва секин-аста дозани пасайтириб, ушлаб турувчи дозага 48 мг кунига 3 маҳал ўтилади, бу ҳайздаги оғриқ синдромининг пасайишига, кейин секин йўқолишига олиб келади. Гипоэстрогенемия ва гипопрогестеронемия (дисменореянинг оғир даражаси) билан ифодаланган 15 ёшга кирган ва бирламчи дисменореяли қизларга буюрилган магний препарати ёки НЯҚП оғриқни йўқотиш ва гормонал балансни тиклаш учун самарадорлиги етарли эмас. Шунинг учун бу гуруҳ қизларини даволаш учун таркибида минимал

самарали дозада этинилэстрадиол (20 мкг) ва 100% биоқулайлик билан гестоден (75 мкг) бўлган монофазли микродозали КОК гуруҳига мансуб препаратини киритдик. Мазкур гуруҳ қизлари, айниқса БТД белгиси мавжуд бўлганда НЯҚП ва магний препарати билан биргаликда монофазли микродозали КОК (этинилэстрадиол 20 мкг ва гестоден 75 мкг)дан 21-кунлик схема ва 7-кунлик танаффус билан 3 циклдан кам бўлмаган ҳайз цикллари давомида 1 таблеткадан кунига 1 маҳал қабул қилишди(6-расм).

Препарат ҳайз пайтидаги оғриқлар қайтиб безовта қилмаслигига ва вегетатив симптомларнинг бутунлай йўқолиб кетишига, шу орқали ўсмир-қизлар ҳаёт сифатини яхшилашга имкон беради.

Таклиф қилинган даво самарадорлиги солиштирма баҳоланганда 3 ойдан сўнг бирламчи дисменореянинг клиник белгилари, енгил даражали ЮДли БТД бор қизларда 1,7 баробарига, ўрта даражалиларда 1,5 ва оғир даражали ЮДда 2 баробар камроқ аниқланди.



6 - расм. ЮДни аниқлаш ва даволаш алгоритми

Текширувдаги 2011 йилда 14-17 ешли қизларга таклиф килинган давонинг репродуктив функцияга таъсири 8 йилдан сўнг (22-25 ёш) кейинги самардорлигини акушерлик-гинекологик анамнези таҳлили ўрганилиб чиқилди. Таҳлилга кўра ЮДли БТД бор таклиф килинган мукаммаллаштирилган давони олган қизларнинг репродуктив фаолиятнинг натижалари акушерлик ва гинекологик анамнези томонидан ҳамда репродуктив режаларни амалда оширилишида камроқ асоратларга йўлиққан.

Шундай қилиб, юқоридагилардан келиб чиқиб, комплекс патогенетик терапия энг самарали деб ҳисоблаймиз, унинг натижасида бир препаратнинг таъсири бошқа препарат таъсирини тўлдиради, уйғунлашади деб, хулоса қилиш мумкин. Даволаш комплексига магний препаратининг дозасига аниқлик киритиш, аввалги тадқиқотлар маълумотларига асосланади, тадқиқотлар унинг организмнинг бошқарув тизимларига седатив, спазмолитик ва гормонлар мувозанатини коррекциялашга таъсир қилишини кўрсатади. Тадқиқот натижалари бўйича юқорида кўрсатилган хусусиятлар коллаген метаболизмини яхшилаб, фибробласт молекулаларини мустаҳкамлашга ёрдам беради ва бириктирувчи тўқима ҳолатини коррекция қилади.

ХУЛОСА

1. Ювенил дисменореянинг Андижон вилоятида учраш частотаси 42,8% ташкил этди, улардан 75,6% - БТД белгилари билан текширилганлар орасида ўрта оғирликдаги дисменорея кўп бўлиб, диспластик жараёнлар мавжудлигида ўрта оғир ва оғир даражалар учратилиши ортмоқда. Қизларда бирламчи дисменореянинг ривожланиш хавф омиллари қуйидагилар: ижтимоий (кам даромадлиги, зўриқиш ва оиладаги (носоғлом муҳит) низолар), она томондан (кўп туққанлиги ($OR=24,44$, $P<0,001$), шу қизга ҳомиладорлигидаги асоратлар ($OR=20,0$, $P<0,001$), лактациянинг давомийлиги ярим йилдан кам ($OR=13,04$, $P<0,001$), қиз томондан (БТД белгиларининг мавжудлиги: аллергия реакцияларга мойиллик ($OR=14,46$, $P<0,001$), вегето-қон томирлар реакциялари ($OR=11,67$, $P<0,001$) кўқаришларни тез ҳосил бўлиши ($OR=11,61$, $P<0,001$)).
2. Генетик таҳлил мутацияга учраган эстроген рецепторлари генининг юзага келишини аниқланди (алфа (rs2228480 да аденин учун гуаниннинг бир нуклеотиди алмашинуви) ювенил дисменореяли БТД бор қизлар гуруҳида 1.9 баравар кўпроқ бўлган ($\chi^2 = 4,515$; $p=0,03$). I-типтаги коллаген ген полиморфизми (гуаниннинг rs1800012 да тимин билан битта нуклеотид алмашинуви) пайдо бўлишининг частотасида аниқланган фарқи юқорилиги ювенил дисменореяли қизларда фақат амалий соғлом гуруҳига нисбатан аниқланди ($\chi^2=4,71$; $p = 0,03$).
3. Зарур оксипролинурия организмда коллаген парчаланиш тезлигини кўрсатади, унинг даражаси БТД мезонлари мавжудлигига ва дисменореянинг оғирлик даражасига боғлиқ. Дисменореянинг оғирлиги ва

сийдикдаги умумий ($r=0,86\pm0,25$, $p<0,02$), эркин ($r=0,84\pm0,25$, $p<0,02$) ва боғланган ($r=0,89\pm0,25$, $p<0,02$) оксипролин ўртасида кучли тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди.

4. Ювенил дисменореяли қизларда гипомагниемия мавжуд бўлиб, унинг кучи дисменореянинг оғирлик даражасига ва шунингдек, БТД белгиларининг мавжудлигига боғлиқ. Гипомагниемия ва оксипролинурия ўртасида тўғри корреляцион боғлиқлик ($r=0,7$) дисменореянинг оғирлик даражаси билан эса кучли қайталанувчи корреляция ($r=-0,98\pm0,1$, $p<0,01$) аниқланди.
5. Стероид гормонларнинг дисбаланси гипоэстрогения фонида гипопрогестеронемияни аниқлади, у ювенил дисменореянинг оғирлигига ва қизлардаги диспластик жараёнлар мезонларининг мавжудлигига боғлиқ. Дисменореянинг оғирли ва прогестерон ($r=-0,98\pm0,1$, $p<0,01$), эстрадиол ($r=-0,92\pm0,1$, $p<0,01$) миқдorigа боғлиқ кучли қайталанувчи корреляция ҳамда магний ва прогестерон миқдorigа ($r=0,8$) боғлиқ тўғри корреляция аниқланди.
6. 50,4% бирламчи дисменореяли қизларда вегетатив асаб тизимининг симпатик таъсири, 32,6% - парасимпатик тонус устунлиги қайд этилди. Диспластик жараён бўлганда симпатикотониклар сони 1,64 марта ошади, эйтониклар ва ваготониклар сони камаяди, бу ювенил дисменореянинг кечишига аниқ таъсир кўрсатди.
7. Миядаги яримшарлараро асимметрия, артериал томирлар тонусининг ортиши, вена томирлар тонусининг пасайиши, венадан қон оқшининг ёмонлашиши, мия интракраниал томирлар торайиши ва экстракраниал томирларнинг кенгайиши бирламчи дисменореяли қизлар учун хосдир. Юқорида санаб ўтилган ўзгаришлар БТД белгилари мавжуд қизларда 2-2,5 баробар кўпроқ аниқланган. Артерияларга қон келиши ва венадан қон қайтишининг бузилиши ҳайз пайтидаги бош оғриғига олиб келади.
8. Ювенил дисменореянинг оғирлик даражасини баҳолаш мезонлари, диагностика ва даволаш алгоритмлари ишлаб чиқилган қиёсий ёндашув клиник белгиларнинг камайишига, гормонал ва магний балансини тиклашга, оксипролинуриянинг пасайишига, шу орқали ўсмир - қизларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишига ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30 12.2019.Tib.29.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ЯКУБОВА ОЛТИНОЙ АБДУГАНИЕВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ
ЮВЕНИЛЬНОЙ ДИСМЕНОРЕИ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема докторской (DSc) диссертации по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.3DSc/Tib185.

Докторская диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

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

Научный консультант: **Аюпова Фарида Мирзаевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Курбанов Джахангир Джамалович**
доктор медицинских наук, профессор

Алиева Дилфуза Абдуллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Каримова Феруза Джавдатовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова**

Защита докторской диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ____ час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc04/30 12.2019.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 докторской 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 «__» _____ 2020 год.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2020 года).



А.В. Алимов
Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Э.А. Шамансурова
Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы одним из факторов, ухудшающих качество жизни девочек и девушек-подростков, считается болевой синдром, сопровождающий физиологический процесс - менструацию. По данным ВОЗ, распространенность менструального болевого синдрома в структуре подростковой гинекологической патологии крайне высока, при этом около 15% девушек характеризуют менструальные боли как мучительные.¹ Ювенильная дисменорея – болезненные менструации у девушек до 18 лет при отсутствии тазовой патологии, являются общим и часто истощающим гинекологическим страданием, независимо от возраста или национальности. Несмотря на высокую распространенность, первичная дисменорея у девушек часто плохо диагностируется и, даже игнорируется медицинскими работниками и самими девушками и их матерями, которые могут принять болезненные менструации как нормальное состояние при менструальном цикле.

В мировом масштабе на сегодняшний день, несмотря на приведенные результаты работ по изучению первичной дисменореи у девушек, одним из фундаментальных механизмов, поддерживающих гомеостаз и регулирование деятельности репродуктивной системы, является гормональный обмен и состояние соединительной ткани. При возникновении патологического процесса в организме растущего организма женского пола происходит формирование патологических состояний органов и тканей в виде диспластических проявлений со стороны соединительной ткани. Установлено большое разнообразие клинических критериев выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), но особенности метаболизма соединительной ткани пока ещё неясны. Их установление позволит глубже понять патогенез ювенильной дисменореи и создать новые терапевтические и профилактические подходы к лечению болезненных менструаций у девушек.

На сегодняшний день изучение особенностей метаболизма соединительной ткани и раннее выявление его нарушений среди различных слоёв населения нашей страны, является одним из широкомасштабных работ, направленных на профилактику формирования и прогрессирования многих хронических состояний у девочек, вступающих в подростковый период.

В комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения определены задачи по «...повышению доступности и качества оказания медицинских и социально-медицинских услуг для населения, формированию здорового образа жизни среди населения, укреплению материально-технической базы медицинских учреждений, дальнейшему реформированию сферы здравоохранения, в первую очередь,

¹Vazques – Gabrera J. And Vazques J. C. Методы лечения хронической боли в области малого таза у женщин: Комментарий БРЗ (последняя редакция: 13 марта 2016 г.) Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная Организация Здравоохранения. www.who.int/reproductivehealth/

системы скорой и неотложной медицинской помощи, укреплению здоровья семьи, защите материнства и детства².

Осуществление данных задач имеет большое значение в повышении степени оказания медицинской помощи на новый уровень, своевременном выявлении болезненной менструации у девушек, создании новых профилактических подходов и методов лечения патогенеза ювенильной дисменореи и уменьшении осложнений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, предусмотренных в постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-4055 от 7 декабря 2018 года «О мерах по организации деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан» и № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», и №ПП-4565 от 10 января 2020 года «О мерах по развитию социальной и производственной инфраструктуры Республики Узбекистан в 2020-2022 годах» а также в других нормативноправовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан. «Медицина и фармакология» - VI и в рамках ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, направленные на изучение этиопатогенетических механизмов развития первичной дисменореи ведутся в таких крупных медицинских центрах высших учебных заведениях мира, как Stanford University School of Medicine (Калифорния), Columbia University (АКШ), New York University of Michigan Medical School (АКШ), Oxford University USA Institute of East West Medicine, New York (АКШ), Obstetrics and Gynecology Hospital (Испания), The University of Queensland (Австралия), Mutah University Karaka (Иордания), The Saul National University Bonding Korea (Корея), University Autonomy de Estado de Hidalgo (Мексика), The Medicine University, Osaka-Sayama (Япония), the University of Neapolitan (Италия), The University of Shiraz (Иран), Российская медицинская академия (Российская Федерация), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

²Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

³Обзор научно-исследовательских сайтов по теме диссертации: www.ubc.ca, www.cmm.zju.edu.cn, www.sggw.pl, www.uc.edu, www.med.stanford.edu, www.meded.hms.harvard.edu, www.uni-corvinus.hu, www.sfu.ca, www.en.jbnu.ac.kr, www.unina.it, www.edu.unideb.hu, www.universiteitleiden.nl, www.tau.ac.il, www.ufsc.br, www.gpma.ru, www.ottawahospital.on.ca, www.uottawa.ca, www.unsw.edu.au, www.aichi-med-u.ac.jp, www.tta.uz

В мире в процессе изучения патогенеза первичной дисменореи получено ряд научных и практических результатов, в частности, было доказано, что чрезмерная выработка простагландинов в матке приводит к болезненному сокращению матки, в том числе появлению системных признаков, наблюдаемых при дисменорее, как тошнота, рвота (TheUniversityofSchool of Medicine (Скандинавия)).

Полученные результаты в дополнении к множеству клинических испытаний подтвердили, что использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) при лечении дисменореи через подавление простагландинов демонстрируют эффективное избавление от рецидивирующей менструальной боли (TheUniversityofMelbourne (Австралия)).

Результаты, полученные в ходе исследований, показали, что у пациенток, не реагирующих на прием НПВП или непереносящих их, оральные контрацептивы часто используются в качестве терапии второй линии (University Autónoma de Estado de Hidalgo (Мексика); Stanford University School of Medicine (Калифорния)). Разработаны современные методы определения, ранней диагностики и лечения первичной болезненной менструации у девушек (Ташкентская медицинская академия, Узбекистан). На сегодняшний день ведутся научные исследования в мировом масштабе по выявлению причины первичной дисменореи у девушек, поднятию на новый уровень оказания медицинской помощи населению, в частности по следующим направлениям: повышение эффективности профилактических мероприятий, улучшающих качество жизни девушек; разработка методов диагностики и нового патогенетически обоснованного лечения, а также уменьшение осложнений.

Степень изученности проблемы. Распространение первичной дисменореи, в странах СНГ, регионах Центральной Азии, как основного неблагоприятного фактора, влияющего в антенатальном, детском и подростковом периодах жизни, определяет актуальность данной проблемы (Межевитинова Е. А., и соавт., 2017). Несмотря на то, что изучению дисменореи посвящено большое число исследований, показатели распространенности первичной дисменореи в ряде стран, в том числе в Скандинавии, Новой Зеландии, Южной Африке остаются на высоком уровне. (LauferM. R., 1997; ProctorM., 2005;IacovidesS., 2015).

Несмотря на выявление ряда факторов риска развития дисменореи,исследователям не всегда удавалось прийти к единому мнению (KangD. H., 2014; Ju H. et.al.,2014), что требует дальнейших исследований с учетом противоречивых результатов для более глубокого понимания факторов риска окружающей среды, в том числе и генетических в развитии первичной дисменореи.

Несмотря на большое количество исследований распространенности ювенильной дисменореи в разных странах мира, в нашей республике изучению данной проблемы посвящено лишь несколько исследований

(Аюпова Ф. М., 1997; Каримова Ф.Д., 2011), что требует дальнейшей детализации в отношении диагностики и лечения первичной дисменореи у девушек. В настоящее время остаются дискуссионными как вопросы этиопатогенеза, так и классификации, и подходов к терапии. В публикациях ряда исследователей (О. В. Гуменюк и соавт. 2015, Мощная О.В. и соавт. 2013) первичная дисменорея перечислена в ряду многих проявлений дисморфизма соединительной ткани, в основе которого лежит врожденный или приобретенный длительный дефицит внутриклеточного магния. Проведена оценка состояния соединительной ткани путем выявления биохимического маркера распада коллагена оксипролина в моче у беременных с критериями ДСТ во взаимосвязи с содержанием магния (Ожогина Е.В., 2013, Лукина Т. С и соавт., 2015).

В исследованиях, проведенных в стране, мы не нашли сведений о состоянии соединительной ткани у девушек с первичной дисменореей во взаимосвязи с содержанием магния. До конца не выяснено значение факторов риска формирования ювенильной дисменореи и её связи с ДСТ и гипомagneмией. Остаются пока неизученными вопросы патогенеза ювенильной дисменореи во взаимосвязи с имеющимся дефицитом магния, прогестерона, состояния вегетативной нервной системы (ВНС) и соединительной ткани. Всё это требует дальнейшего продолжения направленного изучения по данным вопросам.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ прикладного проекта 01.970005260 «Медицинские и социальные проблемы репродуктивного здоровья женщин» Андиганского государственного медицинского института.

Целью исследования является совершенствование диагностики и разработка дифференцированных подходов к лечению ювенильной дисменореи с учетом патогенеза её развития.

Задачи исследования:

- выявить частоту ювенильной дисменореи и оценить роль дисплазии соединительной ткани в развитии ЮД;
- выяснить факторы риска развития дисменореи на основании анкетирования девушек;
- установить роль молекулярно-генетических механизмов нарушения регуляции эндометрия на основании обследования одноаллельных полиморфизмов генов рецепторов половых стероидов, регуляции ангиогенеза у пациенток с дисменореей;
- определить зависимость оксипролинурии от степени тяжести дисменореи;
- выявить взаимосвязь уровня магния в сыворотке крови со степенью тяжести дисменореи и наличия признаков дисплазии соединительной ткани у девушек с оценкой состояния вегетативной нервной системы;

- определить уровень гормонов и рассчитать особенности изменения соотношения эстрадиола и прогестерона в зависимости от степени тяжести дисменореи;

- выявить особенности нарушений мозгового кровообращения у девушек с дисменореей, их связь с уровнем магния и степенью дисменореи;

- создание алгоритма ведения и лечения девушек с дисменореей с учетом выявленных новых патогенетических механизмов

- оценить эффективность применения различных видов терапии ЮД в зависимости от признаков ДСТ.

Объектом исследования являются 230 девушек в возрасте от 12 до 18 лет с ювенильной дисменореей, впервые обратившиеся в гинекологическое отделение Андижанского областного детского многопрофильного медицинского центра: из них - 174 с критериями ДСТ, 56 – без критериев ДСТ, 50 - практически здоровые девушки.

Предметом исследования были клинические проявления сыворотки крови и моча девушек с ювенильной дисменореей.

Методы исследования. Для решения задач и достижения цели исследования в работе были использованы показатели инструментальных исследований, клинические: комплексное гинекологическое исследование, лабораторные исследования крови, мочи, выделений из влагалища, количественная оценка восприятия боли по десятибалльной визуально-аналоговой шкале, расчёт вегетативного индекса Кордо, выявление признаков ДСТ, генетические, инструментальные методы – реоэнцефалография, биохимические, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

- выявлена частота встречаемости ЮД с учетом признаков ДСТ среди девушек с гинекологической патологией в ходе медицинского осмотра, определена прогностическая и клинико-диагностическая значимость проявлений ДСТ в развитии ЮД;

- доказана роль молекулярно-генетических предикторов формирования тонкого эндометрия у пациентов с ЮД, образующих генную сеть посредством межгенных ассоциаций (NOS3 786 T>C, ESR1 397T>C);

- выяснена роль молекулярно-генетических механизмов нарушения регуляции эндометрия на основании обследования одноаллельных полиморфизмов генов рецепторов половых стероидов, регуляции ангиогенеза у пациенток с ЮД;

- изучено состояние вегетативной нервной системы (ВНС), психологического статуса и состояние сосудов головного мозга в зависимости от степени тяжести дисменореи и их взаимосвязь с развитием гипомagneмии;

- выяснена роль нарушений соединительной ткани в усилении болевого синдрома, их связь с тяжестью дисменореи и уровнем магния в сыворотке крови;

- разработан алгоритм ведения и оценка лечения подростков с дисменореей при ДСТ, проведена сравнительная оценка эффективности индивидуального подхода к различным видам терапии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

- установлена ранее неизученная роль ДСТ в генезе ювенильной дисменореи во взаимосвязи с гипомагнемией;

- проведена сравнительная оценка эффективности примененного варианта лечения при ювенильной дисменорее позволит осуществить оптимальный выбор способа лечения в зависимости от конкретных клинических ситуаций;

- разработан патогенетически обоснованный алгоритм диагностики и лечения ювенильной дисменореи у девушек в зависимости от степени тяжести, наличия критериев ДСТ и гипомагнемии с применением НПВС, позволит предотвратить развитие дальнейшего распада соединительной ткани у подростков и предупредить дисгормонемию на ранних этапах её развития.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования определена применением теоретических подходов и методов, участием достаточного числа девушек с первичной дисменореей, а также генетическими, биохимическими и статистическими методами исследования, полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования заключается в научном обосновании и изучении состояния соединительной ткани и гормонального статуса у девушек с ювенильной дисменореей. Разработана современная схема патогенеза развития ювенильной дисменореи с учетом гипомагнемии и ДСТ.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что при ювенильной дисменорее путём оценки факторов риска развития доказана необходимость выявления критериев ДСТ. При диагностике и выборе лечения ювенильной дисменореи у девушек необходимо учитывать степень тяжести и наличие критериев ДСТ, что будет способствовать сокращению продолжительности заболевания больных.

Внедрение результатов исследования. Полученные научные результаты исследования, посвященные совершенствованию диагностики и дифференцированным подходам к лечению ювенильной дисменореи, внедрены в практическое здравоохранение, в частности в научно-образовательном процессе при создании курсов лекций для студентов медицинских специальностей. По результатам исследования разработаны методические рекомендации «Алгоритм диагностики и лечения ювенильной дисменореи», утвержденные МЗ РУз 30 января 2020 года, в которых рассмотрены современные аспекты диагностики первичной дисменореи, клинические проявления и маркеры диагностики ювенильной дисменореи и

внедрены в практическую деятельность городского родильного комплекса г. Андижана, на кафедрах акушерства и гинекологии Андижанского государственного медицинского института, гинекологических отделениях областного детского многопрофильного медицинского центра и областного перинатального центра, а также подросткового диспансера Ферганской области (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8-Н-д/53 от 29.09.2015 г.). Результаты внедрений в практику будут способствовать лечению больных с ювенильной дисменореей и улучшению качества диагностики, профилактике осложнений, а также служить улучшению качества жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях, съездах, в том числе, в 3 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 38 работ, из них 23 статей, в том числе 16 в республиканских и 7 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторской диссертации.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы, приложения. Объём диссертации составляет 187 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Ювенильная дисменорея, этиопатогенез, факторы риска развития, клиника и лечение. Обзор литературы»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные особенностям этиопатогенеза и факторам риска развития ювенильной дисменореи, взаимосвязи изменения гормонального и минерального гомеостаза при ювенильной дисменорее и современной концепции терапии и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика обследованных девушек. Материал и методы исследования»** описаны материал и методы исследования, включающие общую характеристику

материала исследования, генетических, биохимических методов исследования.

Работа основана на анализе данных обследования 230 девушек до 18 лет с первичной дисменореей, отобранных из 678 девушек с болезненными менструациями, которые выявлены в ходе проведенного профилактического осмотра 1512 девушек из различных районов Андиганской области. Частота ювенильной дисменореи составила 42,8%.

Проведено 3 этапа исследований: 1 этап – выявление факторов риска – 230 анкет, заполненных девушками и их матерями; 2 этап – 230 девушек (основная группа), которым проведены клинические методы исследования и 3 этап - оценка эффективности различных методов лечения 220 девушкам; контрольную группу составили 50 здоровых девушек с нормальными менструациями. Для проведения целенаправленного исследования нами разработана карта обследования девушки с болезненными менструациями, где учтены данные анамнеза девушки и её матери, данные объективного и специальных методов исследований. Основная группа была разделена на 3 группы в зависимости от выраженности болевого синдрома на степени тяжести дисменореи, которая осуществлялась с использованием шкалы Э. Делигеороглу и Д. И. Арвантинос (1996) и адаптированной нами визуально-аналоговой шкале оценки боли. Оценка болевого синдрома до 5 баллов расценивалась как легкая степень тяжести ювенильной дисменореи, до 7 баллов как средней тяжести и больше 7 баллов как тяжёлая. Проводилось обследование девушек с ювенильной дисменореей по следующим параметрам: 1) клиническое интервью, в процессе которого выяснялось общее самочувствие, наследственность, аллергоанамнез, перенесенные заболевания. 2) Физикальное обследование включало: измерение роста (см) и массы тела; рассчитывали росто-весовой индекс Варги: $ИВ = (\text{масса тела в граммах} / \text{рост см}^2) - (\text{возраст} / 100)$.

3) При внешнем осмотре проводилась оценка критериев степени выраженности ДСТ (балльная шкала Кадурина Т. И. (2008)). Исследованные были проконсультированы терапевтом, окулистом, отоларингологом, стоматологом, гематологом, невропатологом.

В основной группе с целью определения преобладания типа ВНС у обследованных, в зависимости от типов дисменореи и их взаимосвязь с развитием гипомегалии, проведён расчёт вегетативного индекса (ВИ) Кордо по формуле (Вейн А.А.2000). Ультразвуковое исследование проведено на ультразвуковом сканере EUB-515- А «Hitachi» (стационарный), Токио, 1993.

Для оценки состояния сосудов головного мозга в дни, предшествующие менструации, на 25-28 дни менструального цикла вне боли, во время болезненной менструации проводилась реоэнцефалография с помощью аппарата «Реограф Р4-0,2», (СССР, Московский завод медицинской аппаратуры, 1988 года выпуска). Проводилась регистрация тонуса вертебробазилярных и церебральных сосудов обеих полушарий.

Генетические исследования проведены в лаборатории иммунорегуляции института иммунологии и геномики человека РУз (с.н.с. Рузибаева М.Р.)

Биохимические методы исследования проведены в лаборатории молекулярно-клеточных технологий и экспериментальной терапии ЦНИЛ Ташкентской Медицинской Академии (зав. СНС, Комарин А. С.).

В третьей главе диссертации **«Факторы риска, клиническая характеристика и особенности мозгового кровообращения при ювенильной дисменорее»** проведен анализ выявленных критериев ДСТ у девушек с первичной дисменореей по отдельным признакам, которые выяснялись по специально разработанной нами карте-анкете, вопросы в которой были составлены с учётом всех необходимых сведений: паспортных, анамнестических, данных физического развития в момент обследования с учетом социально-экономических условий жизни, состояние репродуктивной функции матери обследуемой девушки, наличие у неё хронических заболеваний, течении беременности и родов данным ребёнком, его развитие в первый год жизни. Так же в карте отражены критерии ДСТ с адаптированной нами к данному исследованию визуально – аналоговой шкалой боли. На первом этапе с целью выявления наиболее значимых факторов риска развития ювенильной дисменореи нами проведен анализ 230 анкет, заполненных девушками с дисменореей и их матерей. При анализе социально-экономических условий жизни выявлено, что фактором, повышающим риск формирования первичной дисменореи у подростка являются неудовлетворительные условия жизни подростков ($RR=1,5$; $P<0,05$) и материальный доход, не превышающий одного прожиточного минимума на человека в месяц ($RR=6,90$; $P<0,001$); неблагоприятная обстановка в семье ($RR=2,44$; $P<0,001$). Материнскими факторами, приводящим к формированию дисменореи у девушек, признаны: возраст матери к моменту рождения дочери старше 30 лет ($RR=2,09$; $P<0,001$); средний уровень образования ($RR=8,75$; $P<0,001$); наследственная предрасположенность ($RR=2,97$; $P<0,01$); наличие инфекцией мочевыводящих путей до и во время настоящей беременности ($RR=6,67$; $P<0,001$); осложненное течение беременности ($RR=20,0$, $P<0,001$) и родов ($RR=5$; $P<0,01$). Факторами со стороны самой девушки были: низкая масса тела при рождении (менее 3000 г) ($RR=10,21$; $P<0,001$); перенесенные инфекции и наличие хронических очагов инфекции ($RR=6,43$; $P<0,001$); позднее наступление менархе ($RR=8,15$; $P<0,01$); дополнительные нагрузки умственного или психологического характера ($RR=9,70$; $P<0,01$). Важную роль в развитии ЮД сыграло наличие признаков ДСТ. В частности: склонность к аллергическим реакциям ($RR=14,46$; $P<0,001$), образованию кровоподтеков ($RR=11,61$; $P<0,001$) и вегетососудистые дисфункции ($RR=11,675$; $P<0,001$), дефицит массы тела ($RR=9,11$; $P<0,001$), гипермобильность суставов ($RR=9,11$; $P<0,001$), миопия ($RR=4,52$; $P<0,01$) и нарушение эвакуаторной функции ЖКТ ($RR=4,88$; $P<0,01$). У девушек с ДСТ превалировала

дисменорея средней у 48,6% и тяжёлой степени у 19,6%, а у девушек без ДСТ легкая дисменорея у 4,3%; средней степени у 10,4%; тяжёлая у 9,5%. Среди девушек с тяжёлой дисменореей превалировало число девушек с некомпенсированной формой дисменореи и с наличием ДСТ.

Анализ генетического исследования распределения аллельных вариантов гена ESR1 G2014A в группе больных с ЮД, сопровождающейся ДСТ (n=64) по сравнению с группой девушек с ЮД без ДСТ (n=54), показал, что частота встречаемости мутантного аллеля (А) в группе больных с ЮД с ДСТ достоверно выше по сравнению с контрольной группой девушек с ЮД без ДСТ ($\chi^2 = 4,515$, $p < 0,033$, $OR \geq 2,14$). Гомозиготный рискованный генотип с участием аллелей АА, также встречался значительно чаще по сравнению с группой девушек с ЮД без ДСТ ($\chi^2 = 3,718$, $P = 0,05$, $OR \geq 4,25$) (Таблица 1).

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов гена ESR1G2014A у девушек с ЮД с ДСТ по сравнению с контрольной группой и с ЮД без ДСТ

Гено-тип	ЮД+ ДСТ n=64	ЮД+ ДСТ, %	Гено-тип	ЮД без ДСТ, n=54	ЮД Без ДСТ, %	OR	χ^2	P
G	99	77,34	G	95	87,96	0,47	4,515	0,033
A	29	22,66	A	13	12,04	2,14		
GG	44	68,75	GG	43	79,63	0,56	1,79	0,2
GA	11	17,19	GA	9	16,67	1,04	0,006	1
AA	9	14,06	AA	2	3,70	4,25	3,718	0,05

Выявлено, что мутантный аллель гена рецептора эстрогена – альфа (однонуклеотидной замены гуанина на аденин rs2228480) встречался в группе девушек с ДСТ в 1,9 раза чаще, чем в группе с ЮД без ДСТ ($\chi^2 = 4,515$; $p = 0,03$), а в частоте встречаемости полиморфизма гена коллагена I типа (однонуклеотидной замены гуанина на тимин в rs отмечается достоверное различие ($\chi^2 = 4,71$; $p = 0,03$), кроме того, в генотипе ESR1G2014A у девушек с ЮД и ДСТ обнаружено наличие мутантного аллеля А, а также гомозиготного генотипа АА.

Исследование ВНС у девушек с ювенильной дисменореей выявил эйтонию у 21,3% девушек, симпатическое влияние на ССС – у 50,4% и преобладание парасимпатического тонуса на ССС – у 32,6% девушек. При наличии ДСТ частота встречаемости симпатикотоников возрастает в 1,64 раза, эйтоников и ваготоников снижается в 1,81 и 1,28 раза, соответственно, относительно значений группы девушек без признаков ДСТ. На фоне болевого приступа направленность изменения тонуса артериальных сосудов

мозга оставалась прежней, но эти процессы были более выраженными у пациенток с признаками ДСТ.

В четвертой главе диссертации «Биохимические особенности ювенильной дисменореи и их связь с клиническими проявлениями» проведена оценка состояния соединительной ткани у девушек с дисменореей различной степени, путём определения продукта распада коллагена - оксипролина в моче (Шараев П. Н. и соавт., 1990). Метод определения оксипролина в моче у обследованных имел чувствительность 88,2%, специфичность-96%, PPV=98%, NPV=59,7%.

Таблица 2.

Уровень оксипролина в суточной моче (мкмоль/сут) у девушек с первичной дисменореей в зависимости от наличия критериев ДСТ, М±m

Группы	Содержание оксипролина, мкмоль/сут		
	свободный	Пептидно-связанный	Белково-связанный
Практически здоровые, n=25	18,4±1,34	155,7±13,6	8,4±0,63
ЮД без ДСТ			
легкая, n=10	18,81±0,30	156,63±0,16	8,33±0,26
средняя, n=31	18,42±0,27	155,81±0,24	8,32±0,23
тяжелая, n=15	17,82±0,35	156,33±0,37	8,11±0,35
ЮД с ДСТ			
легкая, n=24	26,02±0,96 ^{а,б}	163,64±0,97 ^{а,б}	8,45±0,55
средняя, n=100	34,54±1,07 ^{а,б}	167,33±0,92 ^{а,б}	8,20±0,63
тяжелая, n=50	57,83±0,88 ^{а,б}	171,06±0,97 ^{а,б}	8,82±1,51

Примечание: а - различия относительно данных группы здоровых девушек значимы, б – различия относительно данных группы девушек с ЮД без ДСТ значимы (P<0,05).

Проведенные в этом плане исследования показали, что чем тяжелее степень дисменореи у девушек с ДСТ, тем выше показатели оксипролина, а у девушек без ДСТ показатели оксипролина существенно не менялись. Чем больше критериев ДСТ у девушек с дисменореей, тем выше степень тяжести дисменореи и тем больше у них выявляется повышенная экскреция оксипролина с мочой.

Корреляционный анализ между экскрецией оксипролина и степенью ЮД показал наличие сильной положительной корреляции между содержанием свободного оксипролина ($r=+0,84\pm0,25$, $p<0,02$). Обнаружение повышенного уровня оксипролина в суточной моче является показателем усиленного распада коллагена в организме.

В виду того, что дисменорея в перечислена как одно из многих проявлений дисморфизма соединительной ткани, в основе которого лежит, чаще всего, врожденный или приобретенный длительный дефицит внутриклеточного магния нами проведено исследование сыворотки крови на содержание магния в дни, предшествующие менструации, а именно за 2 – 3

дня до манифестации кровянистых выделений. Метод определения магния в сыворотке крови имел чувствительность=95,2%, специфичность=98%, PPV=99,5%, NPV=81,6%. (рисунок 1).

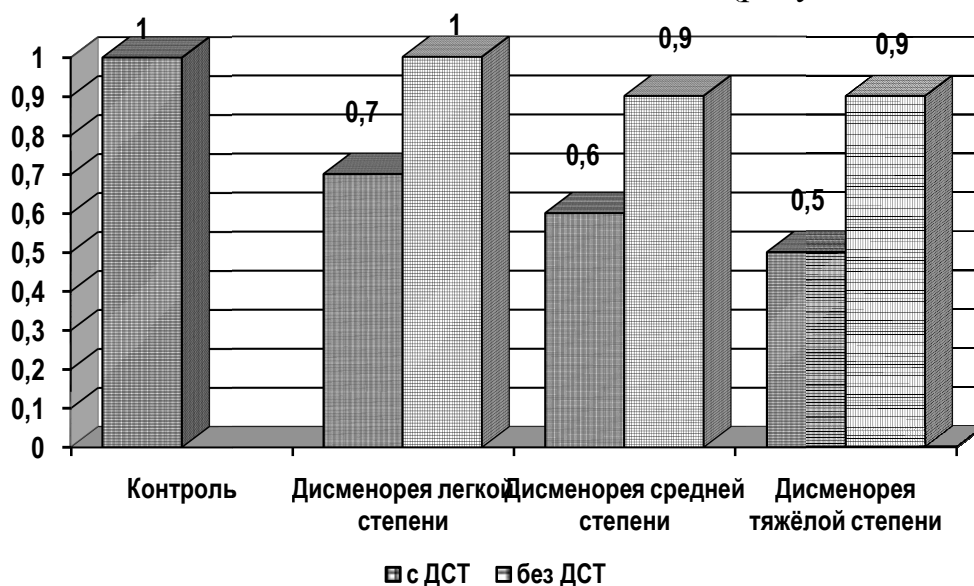


Рис. 1. Содержание магния в сыворотке крови (ммоль/л) у девушек с дисменореей и наличия критериев дисплазии соединительной ткани.

Изучение взаимосвязи между содержанием общего оксипролина в суточной моче и уровнем магния в сыворотке крови показало заметное увеличение экскреции общего оксипролина, на фоне существенного снижения содержания магния в сыворотке крови. Корреляционный анализ показал наличие сильной обратной корреляции между содержанием свободного оксипролина и содержанием магния ($r=-0,89\pm0,2$, $p<0,01$) и сильной обратной корреляции между тяжестью дисменореи и содержанием магния ($r=-0,98\pm0,1$, $p<0,01$). Это свидетельствовало о повышенном распаде коллагена, который является составной частью соединительной ткани, покрывающей органы малого таза и входящего в состав связочного аппарата матки.

Так как, имеющееся у девушек дисгормональное состояние отражается на их стероидном профиле, проведено определение прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови с вычислением соотношения эстрадиола и прогестерона девушек, страдающих ЮД перед менструацией, в конце менструального цикла (на 25-28 дни).

Проведенный нами анализ гормонального профиля девушек с первичной дисменореей показал определенную роль гипопрогестеронемии и снижение соотношения эстрадиол:прогестерон (Э/П). Наличие признаков ДСТ, проявляющейся выраженной оксипролинурией и гипوماгнемией еще больше усугубляют дисгормональные нарушения, способствуя прогрессированию дисменореи.

По мере прогрессирования дисменореи и диспластических процессов в организме девушек тяжелой степени ЮД отмечается значительная оксипролинурия, которая достигает $57,8\pm0,88$ мкг/мл ($P<0,001$), что в 3,06

раза выше нормативных параметров. При этом содержание в сыворотке крови эстрадиола снижено в 1,9 ($P<0,001$) раза, а прогестерона – в 2,13($P<0,001$) раза. Это совпадает с развивающейся выраженной гипомагнемией (снижение в 2,08 раза, $P<0,001$).

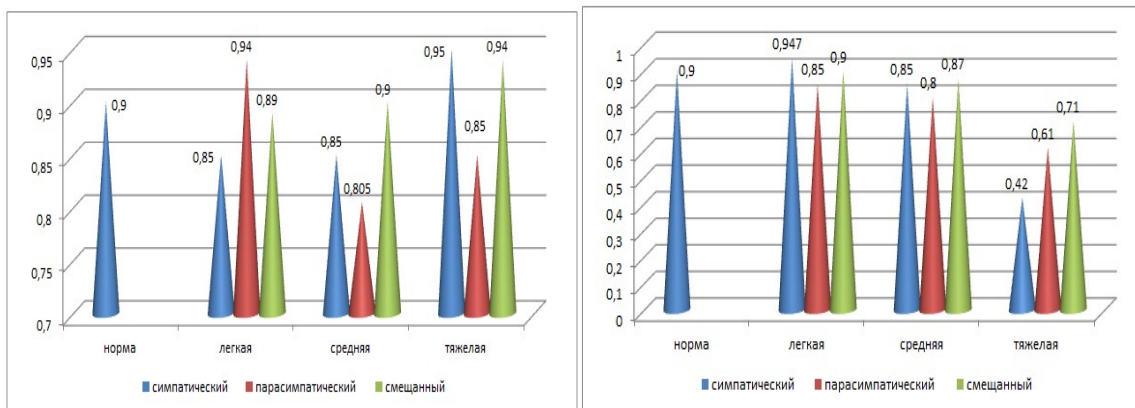


Рис. 2. Уровень эстрадиола в сыворотке крови у девушек с дисменореей без ДСТ(а) и с ДСТ(б) в зависимости от типа нервной системы.

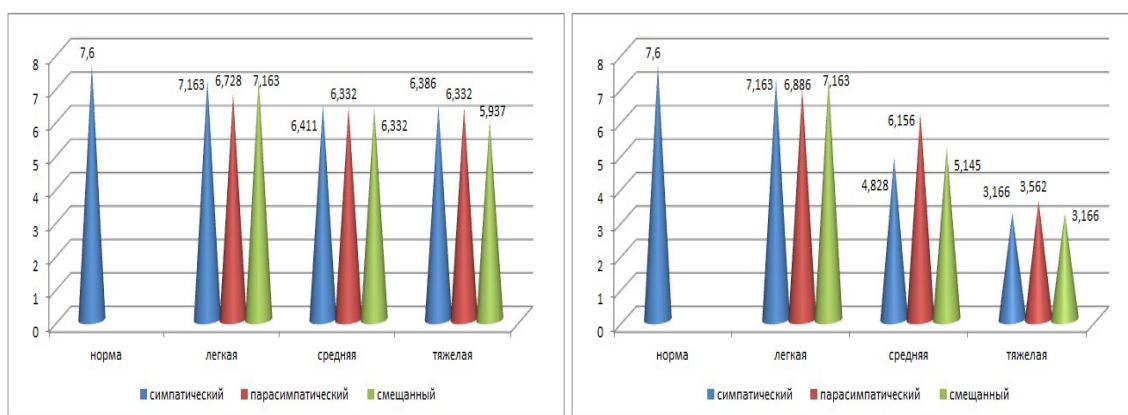


Рис. 3. Уровень прогестерона в сыворотке крови у девушек с дисменореей без ДСТ (а) и с ДСТ(б) в зависимости от типа нервной системы.

Следовательно, у девушек ЮД с наличием признаков ДСТ выявленная оксипролинурия и гипомагнемия могут являться предикторами дисгормональных нарушений, усугубляя течение ювенильной дисменореи.

Таким образом, на основании полученных данных можно сказать, что в развитии первичной дисменореи определенную роль играют гипопрогестеронемия и гипомагнемия. Наличие признаков дисплазии соединительной ткани, проявляющейся выраженной оксипролинурией и гипомагнемией еще больше усугубляют дисгормональные нарушения, способствуя прогрессированию дисменореи. Это свидетельствует о глубоких взаимосвязанных нарушениях гормонального профиля, изменений со стороны регулирования ВНС.

Исходя из вышеизложенных данных и полученных результатов исследования, ниже приводится роль магния в развитии ювенильной дисменореи

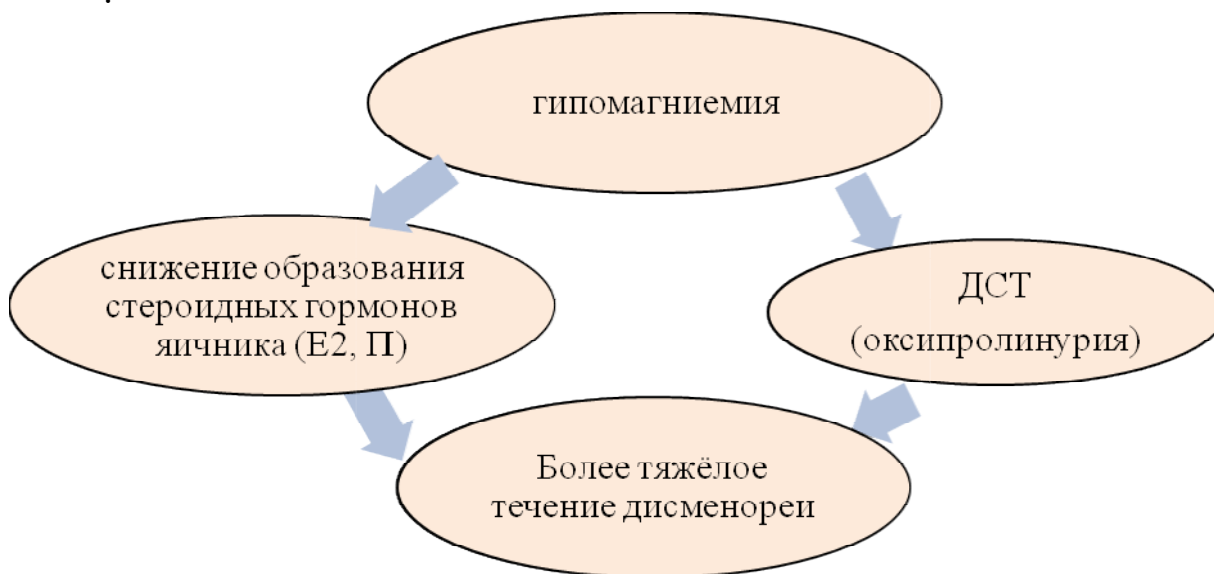


Рис.4. Роль магния в развитии ювенильной дисменореи.

Выявленные изменения диктуют необходимость дифференцированного подхода к лечению первичной дисменореи в зависимости от ее тяжести, гормональных сдвигов, гипомагниемии и оксипролинурии, особенно при наличии признаков ДСТ.

Если при легкой степени дисменореи уровень стероидных половых гормонов существенно не изменяется, то при средней тяжести дисменореи мы наблюдали гипопрогестеронемию на фоне сохранения нормативных величин эстрадиола, а при тяжелой степени – снижение обеих гормонов. Эти изменения взаимосвязаны с типом ВНС и взаиморегулируют друг-друга. Вместе с тем гормональный дисбаланс у обследованных девушек с первичной дисменореей коррелировал и с гипомагниемией. Отмечена сильная обратная корреляция между тяжестью дисменореи и содержанием прогестерона ($r=-0,98\pm0,1$, $p<0,01$) и сильная обратная корреляция между тяжестью дисменореи и содержанием эстрадиола ($r=-0,92\pm0,1$, $p<0,01$).

У девушек с дисменореей и с ДСТ по мере тяжести патологического процесса отмечается постепенное снижение содержания прогестерона в сыворотке крови и соотношения Э/П, тип ВНС определялся как симпатический тип. Особенностью течения ЮД с признаками ДСТ было преобладание прогрессирующей гипопрогестеронемии и гипоестрогенемии при тяжелой степени первичной дисменореи и снижение соотношения Э/П (рис.5).

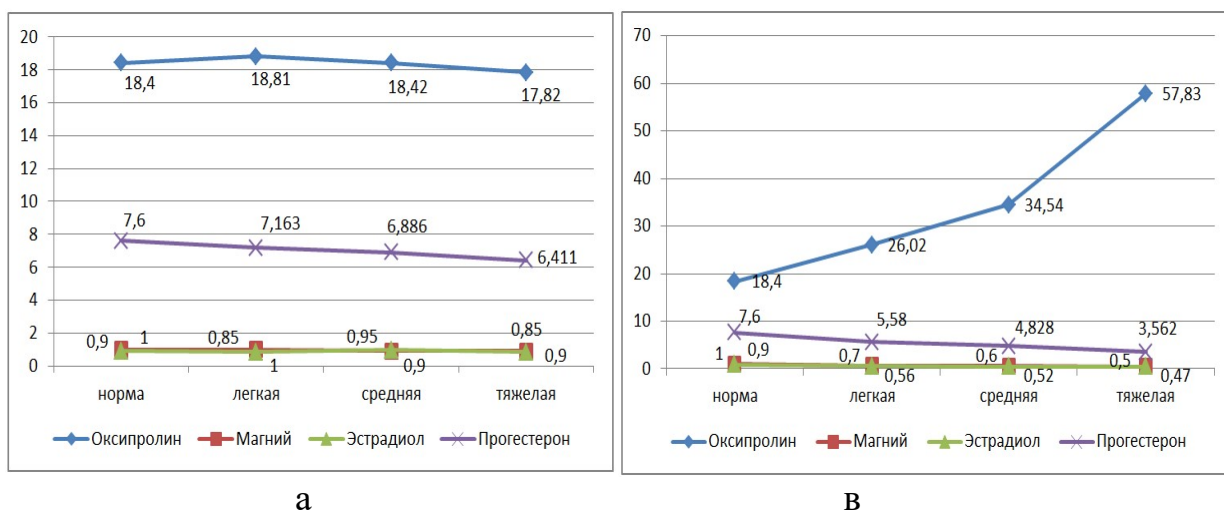


Рис. 5. Взаимосвязь суточной экскреции оксипролина с изменениями в крови содержания магния, эстрогенов, прогестерона у девушек с дисменореей без ДСТ(а) и с ДСТ(б).

Выявленные изменения диктуют необходимость дифференцированного подхода к лечению первичной дисменореи в зависимости от ее тяжести, гормональных сдвигов, гипомagneмией и оксипролинурии, особенно при наличии признаков ДСТ.

На основании полученных данных, мы использовали общепринятый алгоритм дифференцированной диагностики первичной дисменореи с применением НПВС, который включает действующее вещество нимесулид (100 мг) в виде быстрорастворимых гранул (порошок), действие которого связано с ингибированием изофермента – ЦОГ-2, регулирующего синтез простагландинов в зоне воспаления, по 1 порошку 2 раза в день после еды за 3 дня до предстоящей менструации и 3 дня во время менструации. На основании действия его на болевой синдром можно дифференцировать первичную дисменорею.

У девушек с ЮД для диагностики ДСТ мы предлагаем определение показателя распада коллагена – экскрецию оксипролина и стимулятора синтеза коллагена – магния, так как нами выявлена прямая корреляция между этими показателями и тяжестью дисменореи. При этом нами также была установлена зависимость между гипомagneмией и дисгормональными сдвигами, более выраженное при наличии ДСТ. Основываясь на полученных результатах, мы разработали критерии оценки степени тяжести первичной дисменореи и алгоритм ее диагностики.

В пятой главе диссертации «**Оценка эффективности различных методов лечения при ювенильной дисменорее**» основываясь на современных принципах терапии, избегая полипрагмазии, с учетом патогенетических механизмов развития болезненных менструаций и полученных нами результатов, комплексную терапию проводили дифференцированно в зависимости от степени тяжести дисменореи.

Девушкам ЮД легкой степени без признаков ДСТ назначали НПВС по 1 порошку 2 раза в день после еды за 3 дня до предстоящей менструации и 3 дня во время менструации.

Девушкам ЮД средней степени на фоне НПВС назначали препарат прогестерона дюфастон во вторую фазу менструального цикла. Девушкам с тяжёлой степенью ЮД применялось лечение в составе: НПВС + КОК.

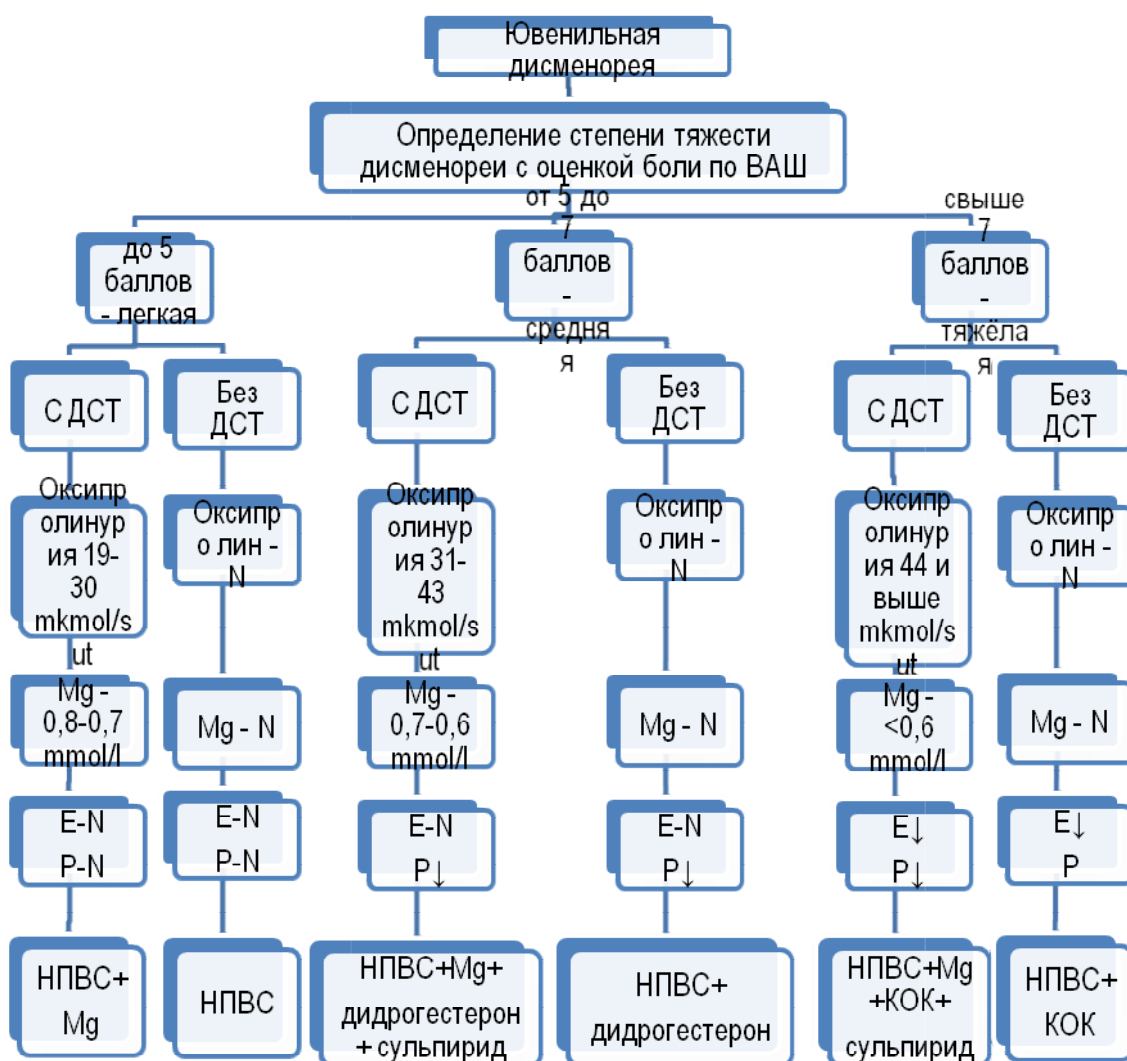


Рис.6. Алгоритм диагностики и лечения девушек с ЮД

Девушкам ЮД легкой степени с признаками ДСТ состав лечения наряду с НПВС, включался препарат магния в качестве стимулятора

коллагенообразования, который применялся по 48 мг 3 раза в день во время еды, при средней степени ЮД с наличием ДСТ: НПВС, препарат магния 100 мг 3 раза в день в течение 2 недель, с последующим снижением дозы 48 мг X 3 раза в день во время еды, продолжая лечение в течение 3-6 мес. с добавлением прогестгена дюфастон во вторую фазу менструального цикла по 10 мг 2 раза в день и вегетокорректор сульпирид 50 мг утром. Девушкам ЮД тяжелой степени с признаками ДСТ лечение проводилось в объеме НПВС, препарат магния 100 мг 3 раза в день в течение 2 недель, с последующим снижением дозы 48 мг X 3 раза в день во время еды, продолжая лечение в течение 3-6 мес. с добавлением и вегетокорректора сульпирид 100 мг утром и микродозированного монофазного КОК (этинилэстрадиол 20 мкг, гестоден 75 мкг), начиная с 1-го дня цикла по 1 табл. 1 раз в день в течение 3 мес.

Такой дифференцированный подход, проведенный в течение 3-х месяцев, показал высокую эффективность предлагаемой схемы лечения ЮД.

У девушек дисменореей легкой степени с признаками ДСТ, принимавших НПВС по разработанной нами схеме в сочетании с препаратом магния, боли внизу живота после проведенного лечения сохранились лишь у 22,2% девушек, что в 2,82 раза реже ($P<0,001$), чем в группе сравнения. Такие вазомоторные явления как тошнота и рвота полностью исчезли, головные боли слабой степени выраженности и головокружение сохранились у 11,1% пролеченных, что в 3,38 раза реже ($P<0,001$), чем в группе сравнения. Уровень эстрадиола, прогестерона и магния превышал низкие значения эстрадиола в 1,42 ($P<0,05$) и 1,54 ($P<0,05$) раза, прогестерона – в 1,22 ($P<0,05$) и 1,26 ($P<0,05$) раза, магния – в 1,23 ($P<0,05$) и 1,24 ($P<0,05$) раза, относительно исходных параметров и значений группы сравнения. Несмотря на такие положительные сдвиги, изучаемые показатели не достигали нормативных величин.

В группе девушек с ЮД средней степени и признаками ДСТ, получавших НПВС, дюфастон и препарат магния по 100мг, болевой синдром в области живота, тошнота и рвота, головная боль и головокружение отмечены у 22,6; 6,4; 9,7 и 6,4% девушек, что в 2,32 ($P<0,001$); 6,7 ($P<0,001$); 3,93 ($P<0,001$) и 5,2 ($P<0,001$) раза реже, чем в группе сравнения. Такие вегетативные симптомы, как озноб и чувство сохранялись лишь у 6,4% пролеченных, что в 4,47 ($P<0,001$) и 3,72 ($P<0,001$) раза реже, чем у девушек в группе сравнения. Низкий уровень гормонов повышался: эстрадиола в 1,54 ($P<0,05$) и 1,7 ($P<0,01$) раза, прогестерона – в 1,41 ($P<0,05$) и 1,47 ($P<0,05$) раза, магния – в 1,48 ($P<0,05$) и 1,51 ($P<0,05$) раза, относительно исходных параметров и значений группы сравнения. Несмотря на такие положительные сдвиги, изучаемые показатели не достигали нормативных величин.

У пациенток с тяжелой степенью первичной дисменореи и признаками ДСТ, получавших НПВС+препарат магния+ микродозированный КОК, болевой синдром в области живота сохранялся у 23,2% девушек, что в

4,74($P<0,001$) раза реже, чем в группе сравнения. Такие явления как тошнота и рвота сохранялись у 11,7% девушек. Жалобы на головные боли, головокружение, парестезию, озноб, чувство жара сохранялись у 17,6; 11,7; 5,9; 11,7 и 5,9% девушек, что в 3,15 ($P<0,001$); 4,74 ($P<0,001$); 7,52 ($P<0,001$); 3,79 ($P<0,001$) и 5,64 ($P<0,001$) раза реже, в группе сравнения соответственно. Если при проведении терапии с НПВС содержания эстрадиола, прогестерона и магния имело тенденцию к снижению относительно исходных параметров и было статистически значимо ниже в 2 раза относительно значений практически здоровых лиц, то при предлагаемой терапии отмечено повышение низких значений эстрадиола, прогестерона и магния до нормативных величин.

С целью изучения отдаленных результатов влияния предложенного нами лечения на репродуктивную функцию проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза девушек, которым в 2011 году было 14-17 лет спустя 8 лет изучено (22-25 лет) состояние репродуктивной функции. Анализ проведенного наблюдения за исходами реализации репродуктивной функции девушки с ЮД и ДСТ, получавшие разработанное нами дифференцированное лечение ЮД с проявлениями ДСТ имели меньше осложнений со стороны акушерско-гинекологического анамнеза и реализация репродуктивных планов у них, имело меньше препятствий.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно заключить, что наиболее эффективной является комплексная патогенетическая терапия, при которой действие одного препарата дополняется и углубляется действием другого. Включение в лечебный комплекс препарата магния основано на данных ранее проведенных исследований, доказавших их влияние на регуляторные системы организма, седативное, спазмолитическое действие. К вышеуказанным свойствам по результатам наших исследований присоединяется и свойство корректировать состояние соединительной ткани, улучшая метаболизм коллагена и тем самым способствовать укреплению молекул фибробластов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота ювенильной дисменореи в Андиганской области составила 42,8%, из них 75,6% - имели проявления дисплазии соединительной ткани. Среди обследованных превалирует средняя степень тяжести дисменореи, при наличии диспластических процессов частота средней и тяжелой степени дисменореи возрастает.
2. Наиболее значимыми факторами риска развития первичной дисменореи являются: социальные (низкий материальный доход, перенапряжение и конфликты в семье), материнские: (высокая частота родов в прошлом), наличие гестационных осложнений, продолжительность лактации менее полугода, наличие проявлений ДСТ у девушек: склонность к аллергическим и вегетососудистым реакциям и легкому образованию кровоподтеков.
3. Генетический анализ выявил встречаемость мутантного аллеля гена рецептора эстрогена – альфа (однонуклеотидной замены гуанина на аденин в rs2228480) в 1,9 раз выше в группе девушек с ЮД с ДСТ, чем в группе ЮД без ДСТ ($\chi^2 = 4,515$; $p=0,03$). Выявленное достоверное различие в частоте встречаемости полиморфизма гена коллагена I типа (однонуклеотидной замены гуанина на тимин в rs1800012) было обнаружено у девушек с ЮД с ДСТ только в сравнении с группой практически здоровых лиц ($\chi^2=4,71$; $p = 0,03$). обнаружено наличие мутантного аллеля А, а также гомозиготного генотипа АА в генотипе ESR1G2014A у девушек с ЮД и ДСТ.
4. Значительная оксипролинурия указывает на увеличение скорости распада коллагена в организме выраженность, которой зависит от наличия симптомов ДСТ и степени тяжести дисменореи. Отмечается сильная прямая корреляционная зависимость между тяжестью дисменореи и содержанием свободного оксипролина ($r=0,86\pm0,25$, $p<0,02$).
5. У девушек с ювенильной дисменореей отмечается гипомagnesия, выраженность которой зависит как от степени тяжести дисменореи, так и наличия признаков ДСТ. Выявлено наличие прямой корреляционной зависимости гипомagnesии от оксипролинурии ($r=0,7$), сильной обратной корреляции от тяжести дисменореи ($r=-0,98\pm0,1$, $p<0,01$), которая усиливает действие симпатического влияния ВНС.
6. Выявлен дисбаланс уровня стероидных гормонов, в виде гипопрогестеронемии на фоне гипозастогении, который отражается на степени тяжести ювенильной дисменореи и более выражен у девушек с проявлениями диспластических процессов. Отмечена сильная обратная корреляция между тяжестью дисменореи и содержанием прогестерона ($r=-0,98\pm0,1$, $p<0,01$) и эстрадиола ($r=-0,92\pm0,1$, $p<0,01$), прямая корреляция между уровнем прогестерона и магнезии ($r=0,8$).
7. Для девушек с первичной дисменореей характерна межполушарная асимметрия сосудистого генеза, проявляющаяся повышением тонуса артериальных и снижением тонуса венозных сосудов, ухудшением

венозного оттока, сужением интракраниальных и расширением экстракраниальных сосудов мозга. Вышеперечисленные изменения выявлялись в 2-2,5 раза чаще в группе девушек с проявлениями ДСТ. У 28,2% девушек головные боли во время менструации могут быть обусловлены несоответствием артериального притока и венозного оттока.

8. У девушек при лечении ЮД, в обязательном порядке необходимо исследовать показатели состояния ДСТ и при обнаружении проявлений последнего к лечению включать помимо гормонотерапии и препаратов НПВС, препараты магния с целью коррекции коллагенообразования.
9. Разработанные критерии оценки степени тяжести дисменореи, алгоритм диагностики и предложенный дифференцированный подход к лечению первичной дисменореи у девушек с проявлениями ДСТ позволит существенно уменьшить клинические проявления, восстановить гормональный и магниевый баланс, снизить оксипролинурию.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30 12.2019.Tib.29.01 ON AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

YAKUBOVA OLTINOY ABDUGANIEVNA

**PERFECTION OF DIAGNOSTICS AND THE DIFFERENTIATED
APPROACHES TO THE TREATMENT OF JEVENILE
DYSMENORRHEA**

14.00.01 - Obstetrics and gynecology

**DISSERTATION OF THE DOCTOR
OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

TASHKENT – 2020

The theme of doctoral (DSc) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.1.DSc.Tib.30

The doctoral dissertation has been prepared at the Andizhan State Medical Institute

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English(resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tashpmi.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:

Ayupova Farida Mirzaevna
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents:

Kurbanov Djahangir Djamalovich
Doctor of Medicine, Professor

Alieva Dilfuza Abdullaevna
Doctor of Medicine, Professor

Karimova Feruza Djavdatovna
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization:

**Russian national research medical
University named after N.I. Pirigov**

The defence of the dissertation will be held on «__» _____ 2020, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30 12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through at the Information-Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under the No. ____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (+99871) 262-33-14.

The abstract of dissertation was distributed on «__» _____ 2020y.
(Registry record No. ____ dated «__» _____ 2020y.).



Alimov A.V.
Chairman of the Scientific Council
for awarding the scientific degrees,
Doctor of medical science, professor

E.A. Syamansurova
Scientific Secretary of the Scientific Council
for awarding the scientific degrees,
Doctor of medical science, professor

Ahmedova D.I.
Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council
for awarding the scientific degrees,
Doctor of medical science, professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of the research: to perfect the diagnostics and work out of the differentiated approaches to treatment juvenile dysmenorrhea with the account of its pathogenesis developments.

The object of the research: girls of 12 up to 18 years: 230 with juvenile dysmenorrhea, 174 of them are with criteria DCT, 56 of them are almost healthy girls without criteria DCT. Subject of the research is plasma of blood and urine of girls with juvenile dysmenorrhea.

Methods of the research work: For the solution of problems and achievement objective achievement in work indicators of tool researches, clinical have been used: complex gynecologic research, laboratory blood tests, urine, excreta from a vagina, a quantitative estimation of perception of a pain on a ten-mark visually-analogue scale, calculation of a vegetative index of Kordo, revealing of signs DCT, tool methods – re encephalography, biochemical, statistical methods of research.

The scientific novelty of the study is as follows:

Frequency of occurrence of juvenile dysmenorrhea taking into account the signs of DCT was revealed;

Prognostic and the clinic-diagnostic importance criteria of DCT in the development of juvenile dysmenorrhea was determined;

Condition of VNS, the psychological status and a condition of vessels of brain depending on types of dysmenorrhea and their interrelation with the development of hypo magnemia was studied;

The role of disorders of a connective tissue in the formation of a painful syndrome, their communication with types dysmenorrhea and magnesium level in blood plasma was revealed;

The algorithm of conducting and an estimation of treatment of teenagers with dysmenorrhea was worked out in DCT, the comparative estimation of efficiency of an individual approach to various kinds of therapy was carried out.

Introduction of research results. The received scientific results of research devoted to an estimation of the condition of a connective tissue in juvenile dysmenorrhea are introduced in practical public health services, in particular in scientifically-educational process in creation of courses of lectures for students of medical specialties. By the results of the research methodical recommendations «Juvenile dysmenorrhea», scientifically-methodical manuals «Modern aspects of diagnostics of juvenile dysmenorrhea», «Clinical manifestations, markers of diagnostics and the forecast of juvenile dysmenorrhea» were worked out, teenage polyclinics of the Andizhan and Fergana provinces were introduced in practice. (The conclusion of Ministry of Health of Republic Uzbekistan № 8-N-d/53 from 9/29/2015).

Results of researches are widely used in practical activities of a city maternity complex of Andizhan, at chairs of obstetrics and gynecology of the Andizhan State medical institute, gynecologic departments of the regional children's versatile medical centre and regional perinatal the centre, and also a teenage clinic of the Fergana province.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation structure consists of the an introduction, five hapters, a conclusion, the list of the used literature and the appendix. The dissertation volume composes 187 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

Бўлим (I часть; I part)

1. Yakubova O. A. Relationship of connective tissue dysplasia and hypomagnemia in genesis of juvenile dysmenorrhea.//European Medical Health and Pharmaceutical Journal. 2012.- №3-pp.5-6 (14.00.00.№2)
2. Yakubova O. A. Juvenile dysmenorrhea associated with hypomagnezemia and connective tissue dysplasia.//Medical and Health Science Journal, 2012.- №11.- С.85-88(14.00.00.№3)
3. Якубова О.А., Аюпова Ф.М., Рахманкулова Ш.С. К вопросу этиологии и патогенеза ювенильной дисменореи.//Узбекистон тиббиёт журнали. 2010.- № 2.-С. 69-72.(14.00.00.№18)
4. Якубова О.А., Аюпова Ф.М., Рахманкулова Ш.С. Дифференцированные подходы к диагностике первичной дисменореи у девушек.//Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана,2010.-№ 4 С.100-104.(14.00.00.№17)
5. Якубова О.А. Алгоритмы диагностики первичной дисменореи у девушек.//Вестник Ташкентской медицинской академии, 2011.-№3.- С.114-119.(14.00.00.№13)
6. Якубова О.А. Дисменорея в ювенильной гинекологии у лиц с дисплазией соединительной ткани.//Вестник Ташкентской медицинской академии, 2013.-№ 2.-С.97-99.(14.00.00.№13)
7. Якубова О.А. Диагностическая и прогностическая значимость оксипролина при ювенильной дисменорее.//Вестник Ташкентской медицинской академии, 2013.-№ 3.- С. 81-85. (14.00.00.№13)
8. Якубова О.А. Взаимосвязь дисменореи с дисплазией соединительной ткани и магниевым дефицитом.//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2013.- 3- А, С.116-118.(14.00.00.№14)
9. Якубова О.А. Роль дисплазии соединительной ткани как фактора риска в формировании ювенильной дисменореи//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.2013.-3-В.-С.109. (14.00.00.№14)
10. Якубова О.А. Дифференциальная диагностика ювенильной дисменореи.//Проблемы репродукции. Москва. 2012.-№3.-С.28-29. (14.00.00.№108)
11. Якубова О.А. Дифференцированная диагностика ювенильной дисменореи. Российский вестник акушера-гинеколога. Москва. 2013; №2. С.18-21.(14.00.00.№122)
12. Якубова О.А. Взаимосвязь состояния соединительной ткани и магниевого дефицита при ювенильной дисменорее”Назарий ва клиник тиббиёт журнали. 2014. №2.С.74-76.(14.00.00.№3)
13. Якубова О.А. Применение магне В6 с целью коррекции состояния соединительной ткани при ювенильной дисменорее. Назарий ва клиник тиббиёт журнали. 2014. №5.С.104-107.(14.00.00.№3)

14. Якубова О.А. Коррекция состояния соединительной ткани у девушек с первичной дисменореей. Тошкент Тиббиёт Академияси Ахборотномаси журнали, 2014, №2. С.21-24.(14.00.00.№13)
15. Якубова О.А., Зухритдинов М.Н., Косимова Н.Ж., Китьян С.А. Гормональные изменения при ювенильной дисменорее и дисплазии соединительной ткани. Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана.№3. 2016. С.55-58.(14.00.00.№17)
16. Якубова О.А., Зухритдинов М.Н., Косимова Н.Ж., Китьян С.А. Связь изменения гормонов с состоянием вегетативной нервной системы при ювенильной дисменорее у девушек с дисплазией соединительной ткани. Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана.№3. 2016. С.61-64. (14.00.00.№17)
17. Якубова О.А., Махмудова К.Ш., Сулейманова Н.А. Патогенетическое обоснование лечения ювенильной дисменореи препаратами магния у девушек с дисплазией соединительной ткани. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2017; № 3-4 (1), С.173-174. (14.00.00№14)
18. Якубова О.А., Махмудова К.Ш., Сулейманова Н.А. Корреляционная зависимость степени тяжести ювенильной дисменореи от наличия проявлений дисплазии соединительной ткани. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2017; № 3-4 (1), С.173-174.(14.00.00№14)
19. Якубова О.А., Негматшаева Х.Н., Маматова М.Р., Махмудова К.Ш. Клинико-лабораторная характеристика ювенильной дисменореи различной степени с проявлениями дисплазии соединительной ткани. Вестник ТМА. 2017.- №3.- С. 95-98.(14.00.00.№13)
20. Якубова О.А., Махмудова К.Ш., Сулейманова Н.А. Дифференцированный подход к лечению ювенильной дисменореи, у девушек с проявлениями дисплазии соединительной ткани.// Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. 2018.-№1(90).-С.60-65.(14.00.00.№17)
21. Yakubova O. A. Stady of Polymorphism of COL1A1 G2046T in Girls with Juvenile Dysmenorrhe depending on the Presence of Connective Tissue Dysplasia in the Uzbek Population. International Journal of Science and Research (IJSR) 2019.-№7.-P.609-610 SJTF-7.426.
22. Yakubova O. A. Impact Of Connective Tissue Dysplasia On The Worsening Of Juvenile Dysmenorrha Flow. Medicine and Low. Impact Factor 5. ISSN:21394-634/ Vol-38-Issue-1-Year-2019.-P.212-220
23. Oltinoy Yakubova, Farida Ayupova, Zainitdin Kamalov, Khabibahon Negmatshaeva, Dulfuzahon Mamarasulova. Role of COL1A1 and G2046t Genes in Uzbeks With Juvenile Dysmenorrhea In The Presence Of Criteria For Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia.Journal of Critical Reviews. ISSN- 2394-5125/ Vol 7, Issue 2, 2020.-P.391-394

II Бўлим (II часть; II part)

24. Якубова О.А. Патент по интеллектуальной собственности республики Узбекистан за № DGU03683 «Способ дифференцированного подхода к диагностике и лечению первичной дисменореи у девушек» от 07.04.2016 DGU 2016 0174.
25. Якубова О.А. Современные аспекты диагностики ювенильной дисменореи. Научно-методическое пособие. Ташкент. 811-п/578 от 29.09.2015 г. С.17.
26. Якубова О.А. Клинические проявления, маркеры диагностики и прогноз ювенильной дисменореи. Научно-методическое пособие. Ташкент. 811-п/578 от 29.09.2015 г. С.18.
27. Якубова О.А. Алгоритмы диагностики и лечения ювенильной дисменореи. Методические рекомендации. Ташкент. 8н-р/36 от 29.01.2020. С.34.
28. Yakubova O. A. Effectiveness of Magne V6 in adolescent girls with dysmenorrhea. European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences, 12 th May 2014. Vienna, Austria, 2014.-.pp.2-95
29. Якубова О.А. «Кизлардаги оғриқли ҳайзни даволашда замонавий ёндошиш» «Фертил ёшдаги аёллар репродуктив саломатлигини мустахкамлашнинг замонавий профилактик йўналишлари» Респ. Илмий-амалий анжумани. Андижон. 2010.б.431.
30. Якубова О.А. Қизлардаги оғриқли ҳайзни даволаш уларнинг репродуктив саломатлигини сақлаш гарови. “Обод юртда эъзоздаир аёл” мавзусидаги республика илмий-амалий конференцияси материаллари 2011 йил 21 май Андижон. Б.122-124.
31. Якубова О.А. Совершенствование диагностики первичной дисменореи у девушек. “Обод юртда эъзоздаир аёл” мавзусидаги республика илмий-амалий конференцияси материаллари 2011 йил 21 май Андижон. С.127-130.
32. Якубова О.А. Клиническое значение оксипролина у девушек с дисплазией соединительной ткани при первичной дисменорее.// Медицинский Альманах. Ремедиум Приволжье. 2012.- № 5.- С.100-102
33. Якубова О.А. Алгоритмы диагностики ювенильной дисменореи в неотложной гинекологии. 1-й съезд врачей неотложной медицины. Москва. 2012.С.101.
34. Якубова О.А. Изменение гормонального состояния при первичной дисменорее у девушек при применении магний содержащих препаратов. «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» номи Республика Илмий-амалий анжумани материаллари Андижон. 2012.С.412.
35. Якубова О.А. Гипомагниемия как возможная причина ювенильной дисменореи. Тиббиётнинг долзарб муаммолари» номи Республика Илмий-амалий анжумани материаллари Андижон. 2012.С.412.

36. Якубова О.А. Эффективность применения препаратов магния при ювенильной дисменорее у девушек Андиганского региона. Сборник материалов II Международной конференции «Медицина и здравоохранение» (Уфа, май, 2014г).
37. Якубова О.А., Сулейманова Н.А., Махмудова К.Ш. Қизлардаги оғрикли ҳайзни даволаш уларнинг репродуктив саломатлигини сақлаш гарови. «Оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари. Бухоро. 2015. Б.160-162.
38. Якубова О.А., Махмудова К.Ш. Факторы риска формирования первичной дисменореи у девушек. «Оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари. Бухоро. 2015. Б.162-164