

**AKADEMIK SH. ALIMOV NOMIDAGI RESPUBLIKA
IXTISOSLASHTIRILGAN FTIZIATRIYA VA PULMONOLOGIYA
ILMIY AMALIY TIBBIYOT MARKAZI XUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI DSc.04/01.04.2023.Tib.160.01 RAQAMLI
ILMIY KENGASH ASOSIDAGI BIR MARTALIK ILMIY KENGASH**

**AKADEMIK SH. ALIMOV NOMIDAGI RESPUBLIKA
IXTISOSLASHTIRILGAN FTIZIATRIYA VA PULMONOLOGIYA
ILMIY AMALIY TIBBIYOT MARKAZI**

YULDASHEV MARUFDJON ABIDOVICH

**SIL INFEKTSIYASINING YORDAMCHI REPRODUKTIV
TEXNOLOGIYALAR NATIJASIGA TA’SIRI VA USHBU BEMORLARNI
OLIB BORISHNI DASTURIY MENEDJMENTINI ISHLAB CHIQISH**

**14.00.26 – Ftiziatriya
14.00.01 – Akusherlik va ginekologiya**

**TIBBIYOT FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Tibbiyot fanlari falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии медицинских наук (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy of medicine (PhD)

Yuldashev Marufdjon Abidovich

Sil infertsiyasining yordamchi reproduktiv texnologiyalar natijasiga ta'siri va ushbu bemorlarni olib borishni dasturiy menedjmentini ishlab chiqish..... 3

Юлдашев Маруфджон Абидович

Влияние туберкулезной инфекции на исходы вспомогательных репродуктивных технологий и разработка программного менеджмента ведения пациенток 27

Yuldashev Marufdjon Abidovich

The impact of tuberculosis infection on the outcomes of assisted reproductive technologies and the development of a management program for patient care..... 55

E'lon qilingan ishlar ro'yxati

Список опубликованных работ
List of published works..... 60

**AKADEMIK SH. ALIMOV NOMIDAGI RESPUBLIKA
IXTISOSLASHTIRILGAN FTIZIATRIYA VA PULMONOLOGIYA
ILMIY AMALIY TIBBIYOT MARKAZI XUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI DSc.04/01.04.2023.Tib.160.01 RAQAMLI
ILMIY KENGASH ASOSIDAGI BIR MARTALIK ILMIY KENGASH**

**AKADEMIK SH. ALIMOV NOMIDAGI RESPUBLIKA
IXTISOSLASHTIRILGAN FTIZIATRIYA VA PULMONOLOGIYA
ILMIY AMALIY TIBBIYOT MARKAZI**

YULDASHEV MARUFDJON ABIDOVICH

**SIL INFEKTSIYASINING YORDAMCHI REPRODUKTIV
TEXNOLOGIYALAR NATIJASIGA TA'SIRI VA USHBU BEMORLARNI
OLIB BORISHNI DASTURIY MENEDJMENTINI ISHLAB CHIQISH**

**14.00.26 – Ftiziatriya
14.00.01 – Akusherlik va ginekologiya**

**TIBBIYOT FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida ro'yxatga olingan raqami B2024.1.PhD/Tib4331.

Dissertatsiya Akademik Sh. Alimov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va pulmonologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida bajarilgan

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (xulosa)) Ilmiy kengashning internet sahifasida (www.tipme.uz) va axborot-ta'lim portalida joylashtirilgan «ZiyoNet» (www.ziyounet.uz).

Ilmiy rahbarlar:

Parpieva Nargiza Nusratovna
tibbiyot fanlari doktori

Zufarova Shaxnoza Alimdjanovna
tibbiyot fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar:

Fayzullaeva Dilfuza Bahodirovna
tibbiyot fanlari doktori

Lokshin Vyacheslav Notanovich
tibbiyot fanlari doktori, professor, akademik
(Qozog'iston Respublikasi)

Etakchi tashkilot:

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Dissertatsiya himoyasi "_____" _____2024 yil _____ soat
DSc.04/01.04.2023.Tib.160.01 sonli ilmiy kengash yig'ilishida Akademik Sh. Alimov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va pulmonologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida bo'lib o'tadi. (Manzil: 100086, Toshkent sh., Shayxontohur tumani, Majlisiy ko'chasi, 1-bino), Tel/faks: +998 71-278-04-70, +998 71 278-15-28; e-mail: tbcenter.uz@mail.ru.

Dissertatsiya bilan Akademik Sh. Alimov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va pulmonologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi kutubxonasida tanishish mumkin (ro'yxatdan o'tgan_____). Manzil: 100086, Toshkent shahri, Shayxontohur tumani, Majlisiy ko'chasi, 1-uy), tel / faks: +998 71-278-04-70.

Dissertatsiya avtoreferati yuborildi "_____" _____2024 yil.
(_____2024 yil)

A. S. Sodiqov

Ilmiy darajalar berish bo'yicha Bir martalik Ilmiy
Kengash raisi, tibbiyot fanlari doktori, professor

E. A. Abdug'aniyeva

Ilmiy darajalar berish Bir martalik Ilmiy Kengashining
ilmiy kotibi, tibbiyot fanlari doktori (DSc)

C. N. Sultonov

Ilmiy darajalar berish bo'yicha Bir martalik Ilmiy
Kengash huzuridagi ilmiy seminar raisi,
tibbiyot fanlari doktori, professor

KIRISH (tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori dissertatsiyasining annotatsiyasi (PhD))

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va ahamiyati. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra «... 2022-yilda butun dunyo bo'ylab 10,6 million kishi sil kasalligiga chalingan, bu 2021-yilda 10,3 million va 2020-yilda 10,0 milliondan oshgan»¹. Bu esa dunyodagi xar uch kishidan biri sil infeksiyasi bilan infitsirlanganligi, ya'ni 2 milliardga yaqin odam sil kasalligiga chalinganligidan dalolat beradi. Fertil yoshdagi ayollar orasida sil kasalligi tarqalishining oshib borayotganligi alohida e'tiborga loyiqdir, ularning ulushi barcha bemorlar orasida 31% ga etadi. Ayollar jinsiy a'zolari sili aksariyat holatlarda ayollarda gormonal gomeostazning buzilishi va turg'un bepushtlikka olib keluvchi sabablar hisoblanib, ushbu ayollarda yordamchi reproduktiv texnologiyalar qo'llanilganda ularning natijalariga salbiy ta'siri muhim muammolardan biri bo'lib qolmoqda.

Jahonda genital sil bilan kasallangan fertil yoshdagi ayollarning diagnostikasi, erta aniqlash va davolash taktikasiga yondoshuvning yuqori samaradorligiga erishishga qaratilgan ilmiy-tadqiqotlarga alohida e'tibor qaratilmoqda. Bepushtlikni davolashdagi zamonaviy, hamda samarali davolash usullaridan bo'lgan yordamchi reproduktiv texnologiyalarni (YoRT) qo'llash, ushbu kasallik tufayli yuzaga kelgan bepushtlik etiologiyasi sifatida uni barvaqt aniqlash, YoRT muvaffaqiyatsiz yakunlanish holatlarini oldini olish, takroriy samarasiz kechadigan YoRT muolajalarni kamaytirish, sil kasalligi tufayli endometriyadagi morfofunktsional o'zgarishlar, embrion implatatsiyasini amalga oshamasligi sabablarini aniqlash muhim ahamiyatga ega. Bu borada sil infeksiyasining yordamchi reproduktiv texnologiyalar natijalariga ta'sirini o'rganish va ushbu bemorlarni boshqarish, EKV amaliyoti o'tkazish uchun tayorlash va uni olib borish uchun dasturiy menedjmentini ishlab chiqish alohida ahamiyat kasb etadi.

Mamlakatimizda yuqumli kasalliklarning tarqalishini oldini olishga ustuvor ahamiyat berilmoqda, Bu borada "...aholiga tibbiy yordam sifati, ulardan foydalanish imkoniyatlari va samaradorligini oshirish, sog'lom turmush tarzini targ'ib qilish, kasalliklarning barvaqt oldini olish, tibbiy standartlashtirish tizimini shakllantirish va tibbiy yordam ko'rsatishning yuqori texnologiyali modellarini yaratish..." bo'yicha vazifalar belgilandi. Ushbu vazifalarni amalga oshirish bepushtlik muammolari bo'yicha mutaxassislar orasidagi sil infeksiyasining bepushtlikning asosiy sababi sifatida e'tiborga olinishi, ushbu kasallikni surunkali yalliglanish bilan kechuvchi kasalliklar orasida gumon qilinishiga, jinsiy a'zolar silini boshqa «nospetsifik» kasalliklar niqobi ostida yashirin kechishini inobatga olib, uni erta aniqlanishiga, bepushtlikni davolashda qo'llanilgan zamonaviy usullar yordamida samarali davolashni tashkil qilishga xizmat qiladi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020 yil 12 noyabrdagi PF- 6110-son «Birlamchi tibbiy-sanitariya yordami muassasalari faoliyatiga mutlaqo yangi

¹ WHO Global Report. 2023

mexanizmlarni joriy qilish va sog'liqni saqlash tizimida olib borilayotgan islohotlar samaradorligini yanada oshirish chora-tadbirlari to'g'risida»¹, O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 8 noyabrdagi PQ-4513-sonli «Reproduktiv yoshdagi ayollar, homilador ayollar va bolalarga ko'rsatilayotgan tibbiy yordam sifatini oshirish va qamrovini yanada kengaytirish to'g'risida»², O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2021-yil 25-maydagi PQ-5124-son «Sog'liqni saqlash sohasini kompleks rivojlantirish bo'yicha qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida», 2022-yil 25-apreldagi PQ-215-son «Aholiga birlamchi tibbiy-sanitariya yordamini yaqinlashtirish va tibbiy xizmatlar samaradorligini oshirish bo'yicha qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida» gi farmon va qarorlarida birlamchi tibbiy-sanitariya yordami muassasalari faoliyatiga tubdan yangi mexanizmlarni joriy etish va tizimda amalga oshirilayotgan mexanizmlarning samaradorligini yanada oshirish, shuningdek, ushbu sohada qabul qilingan boshqa normativ-huquqiy hujjatlarda belgilangan muhim vazifalarni amalga oshirishga xizmat qiladi.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalarini rivojlantirishning ustuvor yo'nalishlariga muvofiqligi. Mazkur tadqiqot Respublika fan va texnologiyalarini rivojlantirishning VI. «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yo'nalishlariga muvofiq amalga oshirildi.

Muammoni o'rganilganlik darajasi. Bugungi kunda yuqumli kasalliklarning global muammolaridan biri sil kasalligi bo'lib qolmoqda, bu 25-44 yoshdagi ayollar orasida keng tarqalgan. Jahon statistikasiga ko'ra, dunyoda har yili 800 000 ta yangi o'pkadan tashqari lokalizatsiyali sil kasalligi qayd etiladi va shuni ta'kidlash kerakki, bu kasallik ko'pincha davolanish samarasi bo'lmagan bosqichda qayd etiladi va ko'plab asoratlar bilan birga keladi (Sharma J. et al., 2016). Evropa mamlakatlarida urogenital sil kasalligi hozirgi vaqtda o'pkadan tashqari sil kasalligining barcha shakllari orasida ikkinchi o'rinni egallab, 27,2% tashkil etadi (Di Giovanni S.E. et al., 2016).

Genital sil yoshlik vaqtida namoyon bo'lib, tuxumdon kistalari, ektopik homiladorlik, bepustlik, bachadondan qon ketish va tuxumdon disfunktsiyasi kabi holatlarda yashirin kechishi mumkin (Sachan R. et al. 2012, Bekele D., 2014). Boshqa kasalliklar niqobi ostida kechishi tufayli, genital sil kasalligi o'ziga xos xususiyatlari tufayli, kasallikni ancha rivojlangan bosqichlarda tashxis qilinadi, yoki umuman tashxis qo'yilmaydi (Shirazi M., Shahbazi F. et al. 2015). Rossiyalik mualliflarning fikriga ko'ra, bemorlarning 25-35,9% da genital sil kasalligi boshlanganidan 10-15 yil o'tgach aniqlanadi, asosan 10-25% hollarda jarrohlik paytida tasodifiy topilmalar sifatida aniqlanadi, bu esa reproduktiv funktsiyaga salbiy ta'sir qiladi (Kayukova S.I., 2012; Nigmatulina G.T., 2012; Ergeshov A.Э., 2018).

Sil kasalligi bilan og'rigan ayollarda, jarayonning lokalizatsiyasidan qat'iy nazar, gipotalamus-gipofiz-tuxumdon tizimida jiddiy buzilishlar, urogenital traktning shilliq pardalarining biotsenozidagi og'ishlar, tuxumdonlarning

¹ Узбекистон Республикаси Президентининг Фармони, 12.11. 2020 йилдаги ПФ-6110-

² Узбекистон Республикаси Президентининг қарори ПК-4513-сон, ПК-5124-сон, ПК-215-сон қарорлари

funksional holatining buzilishi, hayz ko'rish funksiyasining turli xil buzilishlariga olib keladi (Shilova M.V., 2015; Urtenov R.X. i soavt., 2015). Ayol jinsiy a'zolarining faol sil kasalligi bo'lgan bemorlarning 33,5-62,8% da gipomenstural sindrom, algodismenoreya kabi holatlar kuzatiladi (Juchenko O.G. 2011, Ibraeva O.G. 2012). Tadqiqotlarga ko'ra sil kasalligi intoksikatsiyasi fonida gipotalamus-gipofiz-tuxumdon tizimidagi tsiklik jarayonlarning buzilishi tuxumdon zaxirasining pasayishi bilan tavsiflanadi, bu follikulani stimulyatciya qiluvchi gormon (FSG), lyuteinlashtiruvchi gormon (LG) tarkibining sezilarli darajada oshishi, antimyuller gormonning (AMG) sezilarli darajada pasayishi bilan tasdiqlanadi. Estradiol (E_2), progesteron (R_4) funksional giperprolaktinemiya fonida, klinik jihatdan surunkali anovulyatsiya va lyuteal fazaning etishmasligi bilan namoyon bo'ladi. Sharma J. B. ma'lumotlariga ko'ra, genital sil tuxumdonlarda qon oqimining buzilishi fonida tuxumdonlar zaxirasining pasayishiga olib kelishini aniqlagan.

Sil kasalligi 25-30% hollarda rivojlanib borishi bilan birga, bachadon shilliq qavati zararlanadi, granulomatoz yoki kazeoz endometrit hosil bo'lib, bachadon ichi yopishqoqlik (Asherman sindromi) hosil bo'ladi, bu esa bachadon bo'shlig'i va bachadon naychalarining to'liq yoki qisman obliteratsiyasiga olib keladi (Ximatova N.I., 2022). Sil endometritidan keyingi holatlarning 8,2% da bemorlarning asosiy shikoyati biriktiruvchi to'qima fibrinoz bitishmalar va bachadon ichi sinexiyalarning shakllanishi tufayli amenoreya yuzaga keladi (Xalilova M.U., Xikmatova N.I., 2021). Gipoestrogeniya fonida endometriyning surunkali o'ziga xos yallig'lanishi, trofikaning buzilishiga, endometriyning retseptivligini pasayishiga, endometriyning glandulyar tarkibiy qismining etarli darajada transformatsiyaga uchramasligiga, so'ngra 12,2% hollarda menorragiya va atsiklik qon ketish bilan namoyon bo'ladigan endometriyal giperplaziyaning turli darajadagi rivojlanishiga olib keladi (B.A. Sanoev., Xikmatova N. I., 2023).

Yuqoridagilar bilan bog'liq holda, ushbu tadqiqot sil infeksiyasining ekstrakorporal urug'lantirish (EKU) muolajalarining muvaffaqiyatsiz yakunlanishining asosiy sabablaridan biri sifatida ta'kidlab, reproduktiv funksiyalarning buzilish darajasi va chuqurligini aniqlaydi. Kasallik, oilada bepustlikni davolash samaradorligini bashorat qilish, shuningdek, bemorlarni boshqarish usullarini takomillashtirish, bu kabi qimmat tibbiy xizmat turi EKUni samaradorligini oshirish va aholining moliyaviy yukini kamaytirish imkonini beradi.

Dissertatsiya tadqiqotining dissertatsiya bajarilgan oliy ta'lim muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan aloqasi. Dissertatsiya ishlari RI Fva P IATM ning ilmiy tadqiqotlarining asosiy yo'nalishiga muvofiq bajarildi.

Tadqiqotning maqsadi sil infeksiyasining yordamchi reproduktiv texnologiyalar natijalariga ta'sirini o'rganish va bemorlarni boshqarish uchun dasturiy boshqaruvini ishlab chiqishdan iborat.

Tadqiqot vazifalari:

ekstrakorporal urug'lantirishning muvaffaqiyatsiz natijalari orasida genital sil kasalligining uchrashi chastotasini o'rganish va ushbu patologiyani aniqlashning

eng maqbul usullarini aniqlash;

natijasi salbiy bo'lgan EKU o'tkazgan ayollarda genital sil kasalligining morfologik ko'rinishini aniqlash;

genital sil kasalligi bo'lgan bemorlarda steroid gormonlar holatini aniqlash;

takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bo'lgan ayollarda genital sil kasalligini erta tashxislash usulini ishlab chiqish;

genital sil kasalligi bo'lgan bemorlarda yordamchi reproduktiv texnologiyalarni qo'llash doirasida erta aniqlash, davolash va tayyorlash menedjment dasturini ishlab chiqish.

Tadqiqot ob'ekti sifatida 2017 yildan 2023 yilgacha bo'lgan davrda «Mediofarm-EKU» klinikasida bepushtlik tashxisi bilan, anamnezida EKU natijalari muvaffaqiyatsiz yakunlangan 309 ayolning ambulator kartalari va bachadon naylari bilan bog'liq bo'lgan, ikki va undan ortiq bo'lgan samarasiz, takroriy EKU natijali 120 ta ayol olingan.

Tadqiqot predmeti sifatida genital trakt ajralmalari: qin ajralmalari, bachadon bo'yni shilliq ajralmasi, hayz qoni, endometrial aspirat, bachadon bo'shlig'i yuvindisi, hamda endometriy biopsiyasi; venoz qon va qon plazmasi natijalari olingan.

Tadqiqot usullari. Tadqiqotda umumiy klinik, instrumental-laborator, molekulyar genetik, immunoferment, gistologik, morfologik, rentgenologik va statistik tekshiruv usullardan foydalanilgan. Tadqiqotda natijalarning diagnostik ahamiyati hayz davrining vaqti bilan belgilangan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

sil kasalligi 26,7% hollarda ayollarda patogenetik ta'sir doirasida EKUning takroriy muvaffaqiyatsiz natijalariga sabab bo'lishi isbotlangan;

EKUning muvaffaqiyatsiz natijalari qayd etilgan ayollarda sil tashxisini erta aniqlashda GeneXpert va PZR tekshiruvlari yuqori diagnostik sezgirligi va diagnostik axamiyatliroqligi isbotlangan;

sil infeksiyasi natijasida EKUning muvaffaqiyatsiz natijalari qayd etilgan ayollarda implantatsiya oynasini siljishida axamiyatli prediktorlar asoslangan;

takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bo'lgan bemor ayollarda erta tashxislash, davolash usullari va «yo'ldosh terapiyasi» ning ishlab chiqilgan modellari asosida menedjment dasturi ishlab chiqilgan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

bachadon naylari bilan bog'liq bepushtlik va takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bo'lgan ayollarda genital sil kasalligi xavfini bashorat qilishning regressiya modeli ishlab chiqilgan;

bachadon naylari bilan bog'liq bepushtlik va takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bo'lgan ayollarda genital sil kasalligini tashxislash uchun kompleks yondashuv va dastur ishlab chiqilgan;

majburiy «paket» da taklif qilingan tekshiruvlar takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bo'lgan ayollarda sil kasalligi infeksiyasini tashxislashning eng sezgir va yuqori ma'lumotli yondashuvlari aniqlangan;

genital sil kasalligi fonida bachadon naylari bilan bog'liq bepushtlik bo'lgan bemorlarni EKU dasturlariga tayyorlashda «yo'ldosh terapiyasi»ni davolash va

davolashning kompleks yondashuvi ishlab chiqilgan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi tadqiqotda qo'llanilgan nazariy yondashuv va usullar bilan qo'llab-quvvatlanadi, bu esa olingan ma'lumotlarni o'rganish ob'ekti, predmeti va maqsadiga moslashtirish, shuningdek, ularning vakili, umumlashtirilishi va shubhasizligini tasdiqlash imkonini beradi; yetarli miqdordagi bemorlarning uslubiy to'g'riligi, tadqiqotda klinik, gormonal, immunologik, instrumental va statistik usullar bilan to'ldirilgan ishlab chiqilgan anketalardan foydalanish, olingan natijalarni xalqaro va milliy tadqiqotlar natijalari bilan taqqoslash va tegishli organlar tomonidan xulosalar va natijalarni tasdiqlash.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.

Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati, sil kasalligi jarayoni oqibatida, fertil yoshdagi ayollarda xayz siklining gormonal regulyatsiyasining buzilishi, ovarial zaxirasining keskin kamayib ketishi va endometriy morfo-funktsional holatidagi o'zgarishlar natijasida reproduktiv funktsiyaning chuqur patogenetik buzilish mexanizmlari to'g'risida nazariy bilimlar kengayganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati, genital sil kasalligi bilan og'rigan bemorlarni qayta-qayta muvaffaqiyatsiz EKV natijalari bilan davolash usullarini takomillashtirish bilan bog'liq bo'lib, bu reproduktiv kasalliklarni kompleks tashxislash, davolash va davolash dasturlariga asoslanadi. Genital sil kasalligi fonida bachadon naylari o'tkazuvchanligi buzilishi bilan bog'liq bepushtlik faktori bor bemorlarni EKV dasturlariga tayyorlashda «yo'ldosh terapiyasi», bu bemorlarning iqtisodiy jihatdan harajatlarining iqtisodiy yukini kamayishi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarini joriy etish. Jinsiy a'zolari sili kasalligini YoRT ga ta'sirini o'rganish va olib borilgan ilmiy tadqiqot natijalari asosida:

birinchi ilmiy yangilik: 26,7% hollarda ayollarda sil kasalligi infeksiyasi EKUning takroriy muvaffaqiyatsiz natijalariga sabab bo'lishi bo'yicha tavsiyalar 12.02.2024-yildagi 6/1-sonli RIFvaPIATMning ilmiy faoliyatni muvofiqlashtirish bo'limi tomonidan tasdiqlangan «Anamnezida yordamchi reproduktiv texnologiyalarning takroriy muvaffaqiyatsiz natijalari bo'lgan ayollarda genital sil kasalligini erta tashxislash usuli» bo'yicha uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Mazkur taklif Toshkent viloyat ftiziatriya va pulmonologiya markazi faoliyatiga 30.10.2023 yildagi 83a-son buyruq bilan va «DOKTOR SHAHNOZAFAYZ» xususiy tibbiyot klinikasi faoliyatiga 31.10.2023 yildagi 23/1-son buyruq bilan (Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy texnik kengashining 2024 yil 26 avgustdagi 05/60-son xulosasi) amaliyotiga joriy etildi. **Ijtimoiy samardorligi:** bemorlardagi yashirin kechuvchi genital sil jaryonini erta aniqlash va barvaqt davolashni, takroriy samarasiz EKV jarayonini samardorligini oshirish imkonini beradi. **Iqtisodiy samardorligi:** anamnezida takroriy muvaffaqiyatsiz EKV natijalarga ega bo'lgan ayollarda, genital sil kasalligini tashxislashda har bir bemor uchun 7,7 million so'mni tejashga imkon berdi.

ikkinchi ilmiy yangilik: GeneXpert va PZR taxlillari sil kasalligini barvaqt tashxis qo'yish uchun diagnostik sezgirligi yuqori va o'ziga xos ekanligi isbotlanib, bu bo'yicha tavsiyalar 12.02.2024-yildagi 6/1-sonli RIFvaPIATMning ilmiy faoliyatni muvofiqlashtirish bo'limi tomonidan tasdiqlangan «Anamnezda

yordamchi reproduktiv texnologiyalarning takroriy muvaffaqiyatsiz natijalari bo'lgan ayollarda genital sil kasalligini erta tashxislash usuli» bo'yicha uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Mazkur taklif Toshkent viloyat ftiziatrriya va pulmonologiya markazi faoliyatiga 30.10.2023 yildagi 83a-son buyruq bilan va «DOKTOR SHAHNOZA-FAYZ» xususiy tibbiyot klinikasi faoliyatiga 31.10.2023 yildagi 23/1-son buyruq bilan (Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy texnik kengashining 2024 yil 26 avgustdagi 05/60-son xulosasi) amaliyotiga joriy etildi. **Ijtimoiy samardorligi:** bemorlardagi yashirin kechuvchi genital sil jaryonini erta aniqlash va barvaqt davolashni, takroriy samarasiz EKU jarayonini samardorligini oshirish imkonini beradi. **Iqtisodiy samaradorligi:** anamnezida takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalarga ega bo'lgan ayollarda, genital sil kasalligini o'z vaqtida aniqlash bilan davolash xarajatlari 5 120 000 so'mni tashkil etadi va o'z vaqtida tashxis qo'yilmasa, bemor davolanishga 2,5 baravari (12 800 000 so'm) iqtisod qilinadi.

uchinchi ilmiy yangilik: sil infeksiyasi natijasida EKUning muvaffaqiyatsiz natijalari qayd etilgan ayollarda implantatsiya oynasini siljishida ahamiyatli prediktorlar aniqlanganligi bo'yicha tavsiyalar 12.02.2024-yildagi 6/1-sonli RIFvaPIATMning ilmiy faoliyatni muvofiqlashtirish bo'limi tomonidan tasdiqlangan «Genital sil kasalligi bilan og'rikan bemorlar uchun yordamchi reproduktiv texnologiyalar dasturlarini boshqarish, davolash va tayyorlash algoritmi» bo'yicha uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Mazkur taklif Toshkent shahridagi 3-sonli tumanlararo ftiziatrriya dispanseri faoliyatiga 10.30. 2023, 77-sonli buyruq bilan va «ERAMED-EKU» xususiy tibbiyot klinikasi faoliyatiga 10.30.2023, 20-sonli buyruq bilan (Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy texnik kengashining 2024 yil 26 avgustdagi 05/60-son xulosasi) amaliyotiga joriy etildi. **Ijtimoiy samardorligi:** organizmdagi sil bilan bog'liq gormonal gomeostazni buzilishi, endometriydagi glandulyar tuzilmalarning shakllanishi va yetilishining kechikishi, implantatsiya oynasi kunining siljishini e'tiborga olgan holda olib borilgan EKU jarayoni samaradorligi keskin oshirish imkonini beradi. **Iqtisodiy samaradorligi:** kengaytirilgan yondashuv, EKU dasturlarida har bir bemor uchun 17 million so'mgacha tejashga imkon berdi, shu jumladan EKU dasturining narxi barcha tekshiruvlar kiritilgan holda o'rtacha 30 000 000 million so'mni tashkil etadi, takroriy EKU bilan esa bu miqdor 17 000 000 so'mga oshadi, ya'ni, bepustlik bilan og'rikan 1 bemorga iqtisodiy xarajatlar – 47 000 000 so'mga iqtisod qilinadi.

to'rtinchi ilmiy yangilik: takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bo'lgan ayollarda davolash usullari va «yo'ldosh terapiyasi» ning ishlab chiqilgan modellari asosida menedjment dasturi - erta tashhislash usuli ishlab chiqilgan. Bu bo'yicha tavsiyalar 12.02.2024-yildagi 6/1-sonli RIFvaPIATMning ilmiy faoliyatni muvofiqlashtirish bo'limi tomonidan tasdiqlangan «Genital sil kasalligi bilan og'rikan bemorlar uchun yordamchi reproduktiv texnologiyalar dasturlarini boshqarish, davolash va tayyorlash algoritmi» bo'yicha uslubiy tavsiyanoma mazmuniga singdirilgan. Mazkur taklif Toshkent shahridagi 3-sonli tumanlararo ftiziatrriya dispanseri faoliyatiga 10.30. 2023, 77-sonli buyruq bilan va «ERAMED-EKU» xususiy tibbiyot klinikasi faoliyatiga 10.30.2023, 20-sonli

buyruq bilan (Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Ilmiy texnik kengashining 2024 yil 26 avgustdagi 05/60-son xulosasi) amaliyotiga joriy etildi. **Ijtimoiy samardorligi:** EKU amaliyotiga kirishgan ayollar orasida yashirin sil kasalligini erta tashxislash, ulardagi gormonal gomeostazni tiklash, takroriy muvaffaqiyatsiz EKU lar sonini keskin kamaytirish imkonini beradi. **Iqtisodiy samaradorligi:** kengaytirilgan yondashuv, EKU dasturlarida har bir bemor uchun 17 million so'mgacha tejashga imkon berdi, shu jumladan EKU dasturining narxi barcha tekshiruvlar kiritilgan holda o'rtacha 30 000 000 million so'mni tashkil etadi, takroriy EKU bilan esa bu miqdor 17 000 000 so'mga oshadi, ya'ni, bepushtlik bilan og'rigan 1 bemorga iqtisodiy xarajatlar – 47 000 000 so'mga iqtisod qilinadi.

Jinsiy a'zolar sili sababli bepushtligi bo'lgan bemorlarni boshqarish uchun tavsiya etilgan algoritmdan foydalanish takroriy EKU amaliyotini 50,5% ga (4,7 baravar) pasayishiga olib keldi.

Tadqiqot natijalarini sinab ko'rish. Tadqiqotning natijalari 2 ta xalqaro va 3 ta respublika ilmiy-amaliy konferentsiyalarida muhokama qilindi.

Tadqiqot natijalarining nashr etilishi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha 13 ta ilmiy ish chop etilgan, ulardan 4 tasi O'zbekiston Respublikasi oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan dissertatsiyalarning asosiy ilmiy natijalarini nashr etish uchun tavsiya etilgan jurnallarda, shu jumladan 2 ta maqola respublika jurnallarida va 2 ta maqola xorijiy jurnallarda chop etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiyaning tuzilishi kirish, to'rtta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxatidan iborat. Dissertatsiya 117 sahifadan iborat.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida dissertatsiyaning dolzarbligi, talabgorligi va amaliy ahamiyati asoslantirilgan, maqsad va vazifalari, ob'yekti va tadqiqotlari shakllantirilgan. Dissertatsiya tadqiqotining O'zbekiston Respublikasida fan va texnika rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga muvofiqligi ko'rsatilgan, tadqiqot natijalarining ilmiy yangiligi, ularning ilmiy-amaliy ahamiyati bayon etilgan, olingan natijalarning ishonchliligi asoslantirilgan, amaliyotga joriy etish, aprobatsiya to'g'risida ma'lumotlar keltirilgan va tadqiqot natijalarining nashr etilishi, dissertatsiya tuzilishi to'g'risida.

Dissertatsiyaning birinchi bobida "**Jinsiy a'zolari sil kasalligi bo'lgan ayollarning reproduktiv funksiyasi holati (adabiyotlarni ko'rib chiqish)**" adabiyotlarning analitik sharhini taqdim etadi, unda ayollarda genital sil kasalligining epidemiologiyasi va tibbiy-ijtimoiy ahamiyati haqidagi zamonaviy g'oyalar tahlil qilinadi. Genital sil kasalligining bepusht ayollarda yordamchi reproduktiv texnologiyalar natijalariga ta'siriga alohida e'tibor qaratilgan.

«**Klinik materiallar va tadqiqot usullarining tavsifi**» dissertatsiyaning ikkinchi bobida tadqiqotning maqsadi doirasida tadqiqot muammolarini hal qilishni ta'minlaydigan uslubiy yondashuvlar va usullarni aks ettiruvchi tadqiqot dizayni keltirilgan. Dissertatsiya ishlari Toshkent shahridagi ftiziatriya va

pulmonologiya markazi hamda 2017-2023 yillarda "Mediofarm-EKU" xususiy klinikasi negizida amalga oshirildi.

Tadqiqotning birinchi bosqichida 309 ta muvaffaqiyatsiz EKU protokollari retrospektiv tahlil qilindi. Xavf omillarini aniqlash uchun bepushtlikning bachadon naylarining o'tkazuvchanligini buzilishi bilan bog'liq bo'lgan 120 ayol tanlangan, ularning EKU natijalari ikki yoki undan ortiq muvaffaqiyatsiz bo'lgan.

Tadqiqotning ikkinchi bosqichida, ikki yoki undan ortiq muvaffaqiyatsiz EKU natijali bachadon naylarining o'tkazuvchanligini buzilishi bilan bog'liq bo'lgan 120 ayol sil kasalligi infeksiyasi uchun tekshirildi. Tekshirilgan barcha ayollarning o'rtacha yoshi $31,2 \pm 3,5$ yoshni tashkil etdi.

Ishning uchinchi bosqichi genital sil kasalligi fonida bepushtlikning bachadon naylarining o'tkazuvchanligini buzilishi bilan bog'liq shakli bo'lgan bemorlar uchun EKU dasturlarini boshqarish, davolash va tayyorlash algoritmini ishlab chiqish edi. Ushbu bosqichda 2 ta tadqiqot guruhi tuzildi: 1 – guruh (asosiy)-genital sil kasalligi tashxisi tasdiqlangan 32 ayol; 2 – guruh (taqqoslash) - genital sil kasalligi aniqlanmagan 88 ayol.

Tadqiqotga kiritilgan barcha bemorlar umumiy klinik, laboratoriya-instrumental, immun-genetik va immunferment, gistologik, morfologik tadqiqot usullari, radiatsiyaviy tasvirlash va statistik tahlil usullarini ishonchlilik darajasini baholash bilan o'tkazildi.

Genital sil kasalligini tashxisini qo'yishda quyidagilarga asoslangan edi:

klinik holati va unumdorligini baholashni o'z ichiga olgan ftiziatriya tarixini sinchkovlik bilan yig'ish: bolalik davridagi kasallik, oilaviy ftiziatriya tarixi yoki sil bilan kasallangan bemorlar bilan muloqot qilish haqidagi ma'lumotlarni baholash;

«Carl Zeiss» lyuminestsent binokulyar mikroskopi (Germaniya) yordamida biologik ajralmalarni mikroskopiya usuli bilan Tsil-Nilsen (yorug'lik mikroskopiya) va lyuminestsent bo'yoq (lyuminestsent mikroskopiya) yordamida tahlillarni bo'yash bilan o'rganish;

GeneXpert MTB/RIF genital silni aniqlash uchun molekulyar genetik testlar, nuklein kislotalarni kuchaytirishga asoslangan PZR, ham ijobiy, ham salbiy mikroskopiya natijasi bo'lgan namunalardan MBT kompleksining DNKsini aniqlashga imkon beradi. Usul bir vaqtning o'zida Rifampitsinga turg'unlik bilan bog'liq rpoB kodonidagi gen mutatsiyasining genetik variantlarini aniqlash imkonini beradi;

RoboT-GeneQ asbobi (QIAGEN GmbH, Germaniya) va Freedom EVO 150/4 avtomatlashtirilgan modulli analizator (Shveytsariya) yordamida real vaqtda polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR);

Imunodiagnostika usuli – Diaskin-testi. Organizmning Mycobacterium tuberculosisga o'ziga xos sezuvchanligini aniqlash va sil kasalligi jarayonining faolligini aniqlash uchun, O'zbekiston Respublikasi SSV ning 2014 yil 24 oktyabrdagi «O'zbekiston Respublikasida silga qarshi chora-tadbirlarni takomillashtirish to'g'risida» gi 383-son buyrug'iga muvofiq. Sinov natijalari 72 soatdan keyin papula hajmini mm da o'lchash orqali baholandi. Diametri 15 – 16 mm dan ortiq bo'lgan papulalar ijobiy deb hisoblangan.

Mediofarm-EKU klinikasida maxsus tadqiqot usullari o'tkazildi:

Gisterosalpingografiya (GSG) Titan (Koreya) rentgen apparatida o'tkazilgan. Tadqiqot hayz davrining birinchi bosqichida – hayz ko'rishning 7-12 kunlarida o'tkazildi. Tadqiqot uchun suvda eriydigan kontrast moddalar (Triombrast, Urografin, Omnipak) ishlatilgan.

Konveks abdominal transdyuserlari (3,5 MGts) va transvaginal transdyuserlar (5-7,5 MGts) bilan Mindray DSN 3 (Xitoy) apparatida tos a'zolarining ultratovush tekshiruvini o'tkazildi.

Gisteroskopik diagnostika amaliyotlari «Karl Storz» (Germaniya) ofis gisteroskopi yordamida amalga oshirildi. Tashqi diametri 4,5 mm bo'lgan Gisteroskop 5 shr instrumental kanali bilan ishlatilgan. Gistologik tekshiruv uchun endometriydan namunalari hayz davrining 6-kunidan 22-kunigacha endometriumning bir nechta joylaridan olingan.

Endometriumning gistologik tadqiqotlari standart usullarga muvofiq amalga oshirildi: formalin fiksatsiyasi, spirtli alanga, 6-8 mikron qalinlikdagi bo'laklarni tayyorlash va gematoksilin-eozin bilan bo'yash.

Qon zardobidagi FSG, LG, prolaktin, Tireotrop gormon, erkin tiroksin, estradiol, erkin testosteron va progesteron konsentratsiyasini o'lchash Roche Diagnostics Cobast 601 immunokimyoviy moduli bilan jihozlangan analizator yordamida Cobas 6000 (Shveytsariya) modulli platformasida ferment immunokimyoviy usuli bilan amalga oshirildi. Gormonal tadqiqotlar uchun qon namunalari olish ertalab och qoringa, hayz davrining bosqichini hisobga olgan holda (hayz davrining 2-3-kunidan 7-9-kunigacha) amalga oshirildi.

Etiotrop va «maqsadli» terapiyadan foydalanishning uslubiy yondashuvlari quyidagilarga asoslangan:

O'zbekiston Respublikasi sog'liqni saqlash vazirligining «O'zbekiston Respublikasida silga qarshi tadbirlarni takomillashtirish to'g'risida» gi 2014-yil 24-oktabrdagi 383-son va «Kattalarda nafas olish organlari silini boshqarish va davolash bo'yicha milliy klinik protokol» ning 11-ilovasiga 14.02.2020-yildagi 11-ilova asosida maxsus terapiya silga qarshi dorilarga Xpert MTB/Rif, HAIN-test va MGIT natjalariga asoslangan xolda olib borildi.

Barcha bemorlar, steroid gormonlarining nomutanosibligini hisobga olgan holda, silga qarshi asosiy davolanishga hayz davrining birinchi bosqichida tabiiy estrogenlarning transdermal shakllari (17-β estradiol valerat) va hayz davrining ikkinchi bosqichida mikronizatsiyalangan progesteronlar (intravaginal) qo'shildi. Preparatlar hayz davrining tiklanish tezligiga qarab, 3 oydan 6 oygacha bo'lgan davriy ravishda buyurilgan. Tireotrop dorilarni kiritish hayz davrining fazasidan qat'iy nazar, TTG va At-TPO nazorati ostida amalga oshirildi.

EKU dasturlariga tayyorgarlik gonadotropin gormonlarini agonistlari bilan stimulyatsiya protokoli bo'yicha amalga oshirildi. Tayyor yoki muzlatib eritilgan embrionlarni ko'chirish dasturlari tabiiy xayz tsiklida, modifitsirlangan terapiyasi protokollari yordamida amalga oshirildi.

Olingan ma'lumotlarni statistik qayta ishlash Pentium-IV kompyuterida Excel paketida ishlab chiqilgan statistik funktsiyalar kutubxonasiga ega dastur yordamida amalga oshirildi. O'rtacha qiymatlardagi farqlar $p < 0,05$ ahamiyatlilik darajasida

ishonchli deb hisoblangan. Tadqiqotda mantiqiy regressiya usuli va regressiya koeffitsientini standartlashtirilgan baholash ishlatilgan. Ayrim prediktorlarning nisbiy hissasi χ^2 Vald (Wald Chi-Square) va regressiya koeffitsientini standartlashtirilgan baholash shaklida ifodalangan.

Dissertatsiyaning uchinchi bobida **"EKU natijalari bir necha bor muvaffaqiyatsiz bo'lgan ayollarda genital sil kasalligini erta tashxislash"** bepushtlikni bachadon naylarining o'tkazuvchanligini buzilishi sabab bo'lgan ayollarda genital sil kasalligini aniqlashda diagnostik yondashuvlarning ahamiyati va uning ECU samaradorligiga ta'siri baholanadi.

Bachadon naylarining o'tkazuvchanligini buzilishi sabab bo'lgan bepushtlik holatlarining, sil infeksiyasining bachadon naylarining o'tkazuvchanligini buzilishi ekanligini hisobga olib, biz 309 ECU protokolini retrospektiv tahlil qilish natijalariga ko'ra, bachadon naylarining o'tkazuvchanligini buzilishi sabab bo'lgan, genital sil kasalligini aniqlash uchun bakteriologik tekshiruv spektrini o'tkazgan ikki yoki undan ortiq muvaffaqiyatsiz ECU natijalari bo'lgan 120 ayolni tanladik.

O'tkazilgan tekshiruv natijasida sil kasalligini bakteriologik tasdiqlashning «ijobiy» holatlarining chastotasi genital traktidan chiqarilgan bakterioskopiya 8,3% ni tashkil etishi va GeneXpert va PZR molekulyar genetik testlarida mos ravishda 23,3% va 20,8% ni tashkil etishi aniqlandi (jadval. 1).

Jadval 1

Takroriy muvaffaqiyatsiz ECU natijalari bo'lgan ayollarda biologik ajralmalarda M. tuberculosisni aniqlash chastotasi

Genital traktidan ajralishni o'rganish turi	Tadqiqot natijalari, n=120											
	Ijobiy		Salbiy		Haqiqiy +		Haqiqiy -		Yolg'on +		Yolg'on -	
	a б c	%	a б c	%	a б c	%	a б c	%	a б c	%	a б c	%
Bakterioskopiya	10	8,3	110	91,7	10	8,3	88	73,3	0	0,0	22	18,3
GeneXpert	28	23,3	92	76,7	28	23,3	88	73,3	0	0,0	4	3,3
Polimeraza zanjiri reaksiyasi	25	20,8	95	79,2	19	15,8	88	73,3	6	5,0	7	5,8

Taqdim etilgan 1-jadvaldan ko'rinib turibdiki, GeneXpert va genital traktidan chiqarilgan PZR molekulyar genetik testlarining yuqori diagnostik sezgirligi va diagnostik o'ziga xosligi, takroriy muvaffaqiyatsiz ECU natijalari bo'lgan ayollarda genital sil kasalligini tashxislashda ushbu tadqiqot turlarining yuqori diagnostik qiymatini aniqlaydi. Mos ravishda 96,7% va 89,2%. Sil mikobakteriyalarining past aniqlanishi va bakterioskopiyaning diagnostik sezgirligi (31,2%), ehtimol mikroorganizmning epizodik chiqishi va oligobakteriyalligi bilan bog'liq bo'lib, bu sil jarayonining o'pkadan tashqari lokalizatsiyasida o'ziga xosligidir.

Genital traktidan ajratilgan ajralmalarning bakteriologik tadqiqotlarining sezgirligi, o'ziga xosligi va diagnostik ahamiyati

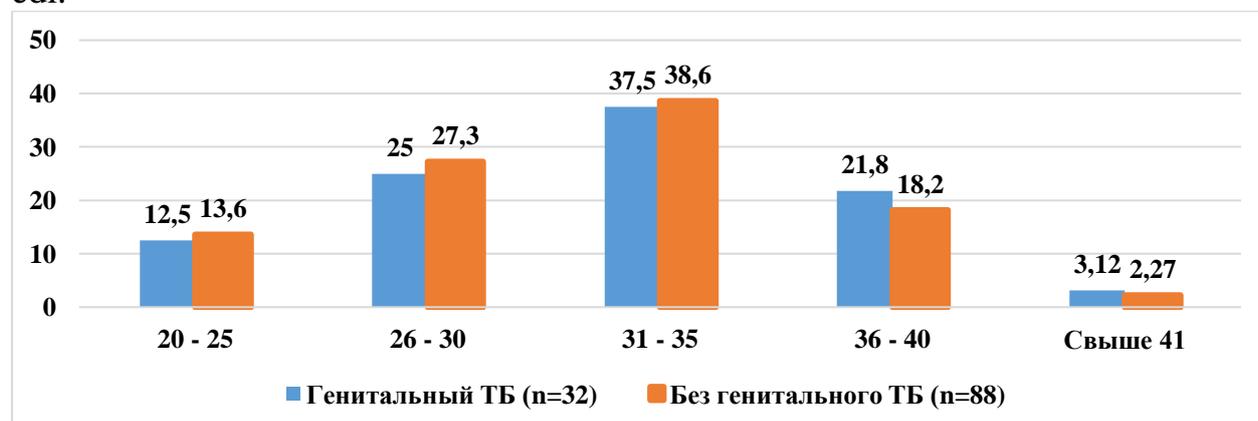
Genital traktidan ajralishni o'rganish turi	Diagnostika		
	sezuvchanlik	o'ziga xoslik	qiymat
Bakterioskopiya	31,2%	100%	81,7%
GeneXpert	87,5%	100%	96,7%
Polimeraza zanjiri reaksiyasi	73,1%	93,6%	89,2%

Ikki yoki undan ortiq muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bo'lgan bachadon naylarining o'tkazuvchanligini buzilishi bilan bog'liq bepushtlik omilli ayollarda immunodiagnostika 14,2% (120 ayoldan 17 tasi) Diaskin testining «ijobiy» natijasini aniqladi. Diaskin testining diagnostik sezgirligi, diagnostik o'ziga xosligi va diagnostik qiymati anamnezida ikki yoki undan ortiq muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bo'lgan bachadon naylarining o'tkazuvchanligini buzilishi bepushtligi omilli ayollarda mos ravishda 16,7%, 86,3% va 75,8% ni tashkil qiladi.

Takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bo'lgan ayollarni har tomonlama tekshirish natijasida genital sil kasalligi 26,7% hollarda isbotlangan (120 tadan 32 tasi).

Genital sil kasalligi va takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bo'lgan ayollarning reproduktiv va tug'ish holatining klinik-fenotipik xususiyatlarini baholash muhim diagnostik ahamiyatga ega bo'lgan klinik o'zgarishlarning o'ziga xosligini, gormonal profilni buzilishlarining og'irligini va endometriyal tuzilmalardagi morfologik o'zgarishlarning chuqurligini aniqladi.

1-rasmdagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, tadqiqot guruhlaridagi ayollarning katta qismi: asosiy guruh (takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalari va genital sil kasalligi bo'lgan 32 ayol) va taqqoslash guruhi (88 ayol, shuningdek, takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bilan, genital sil kasalligi bo'lmagan) faol reproduktiv yoshda edi. Ma'lumki, ayollarning reproduktiv funksiyasi 30 yoshdan keyin asta-sekin pasayishni boshlaydi, tuxum miqdori va sifatining sezilarli pasayishi 35 yoshdan keyin sodir bo'ladi. O'rtacha yosh ishtirokchilari (33,4 va 30,5 yosh) va miqdoriy tahlil (35 yoshdan oshgan ayollar soni – asosiy guruh – 25%, taqqoslash guruhi – 20,5%, $p>0,05$) asosiy guruh ayollari orasida katta yosh farqlari tendentsiyasini ko'rsatdi, ammo bu ma'lumotlar unchalik ishonchli emas edi.



Rasm:1. Tekshirilgan ayollarning yosh tarkibi

Omillarning «ahamiyatligini» aniqlash va juda muhim klinik, biologik, funktsional va morfologik belgilarni ajratish naylarga bog'liq bepustlik omili bo'lgan ayollarda sil infeksiyasining oqibatlari EKU samaradorligini bashorat qilish uchun muhim amaliy ahamiyatga ega.

Tekshirilgan bemorlar kogortasining klinik ko'rinishlarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, takroriy EKU natijalari va genital sil kasalligi bo'lgan ayollarda aniqlangan asosiy shikoyatlar tarixi va taqqoslash guruhleri: 6 oydan ortiq surunkali tos soxasidagi og'riqlari (mos ravishda 71,9% va 36,4%, $p<0,05$), dismenoreya (mos ravishda 43,8% va 18,2%, $p<0,05$) va umumiy intoksikatsiya belgilari (mos ravishda 18,8% va 1,1%, $p<0,001$).

Tos a'zolarining yallig'lanish kasalliklarining kuchayishi (yiliga uch yoki undan ko'p marta) bemorlarning 43,8%da sodir bo'lgan va statistik jihatdan guruhlar o'rtasida farq qilmagan. Jinsiy a'zolar sili kasalligi bilan og'rigan 28 (87,5%) bemorda g'ayritabiiy menorragiya kuzatilgan, taqqoslash guruhidagi hayz davrining buzilishi esa 80 (90,9%) bemorda qayd etilgan. Oligomenoreya turidagi hayz davrining buzilishi genital sil bilan og'rigan bemorlarning 12,5% foiziga xos bo'lgan, taqqoslash guruhidagi 5,7%ga nisbatan, ammo farq statistik jihatdan ahamiyatli emas edi ($p>0,05$). Gipomenstral sindrom tadqiqot guruhidagi ayollarning mos ravishda 9,4% va 9,1% da qayd etilgan.

Menarxening o'rtacha yoshi $13,5\pm 1,4$ yoshni tashkil etdi. Menarxening kech kelishi (15 yosh va undan katta) asosiy guruhdagi 5 (15,6%) va taqqoslash guruhidagi 13 (14,8%) da kuzatilgan, farq statistik jihatdan ahamiyatli emas edi.

Genital sil kasalligi xavfini baholash bilan naylarga bog'liq bepustlik omili bo'lgan ayollarda klinik ko'rinishlarning tafsilotlari 3-jadvalda keltirilgan.

Jadval 3

Muvaffaqiyatsiz IVF tarixi bo'lgan ayollar tomonidan shikoyatlarning chastotasi, turli xil kelib chiqishi

Alomatlar va shikoyatlar	Genital sil kasalligida simptomning chastotasi, n=32		Jinsiy sil kasalligi bo'lmaganlarda simptomning chastotasi, n=88		Ma'lumotlarning ishonchliligi, P	KP
	n	%	n	%		
Qorinning pastki qismida og'riq mavjudligi	14	43,8±6,1	34	38,6±4,3	>0,05	1,13
TAYaK surunkali kechishi	13	40,6±5,8	30	34,1±4,2	>0,05	1,21
Ikkilamchi amenoreya	4	12,5±3,6	3	3,4±2,1	<0,05	4,33
Algomenoreya	14	43,8±6,1	16	18,2±3,6	<0,05	2,44
Dispareuniya	7	21,9±6,5	8	9,1±2,3	<0,01	2,44
Subfebril tana harorati	8	25,0±7,7	3	3,4±2,1	<0,001	8,33
Patologik zaiflik, charchoq, terlash	19	59,4±8,7	17	19,3±3,6	<0,01	3,11
Tana vaznining pasayishi	13	40,6±5,8	18	20,5±3,1	<0,05	1,95
Shishganlik	7	21,9±6,5	11	12,5±2,9	>0,05	1,6
Regional limfa tugunlarining kattalashishi	6	18,8±3,9	6	6,8±2,0	<0,05	2,11

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, naylarga bog'liq bepustlik omiliga ega bo'lgan ayollarda sil kasalligi infeksiyasining kelib chiqishi xavfi prognozi

mavjud: past darajadagi isitma (8,33 marta), ikkilamchi amenoreya (4,33 marta), patologik zaiflik, charchoq, terlash (3,11 marta), algomenoreya (2,44 marta), disparuniya (2,44 marta), regional limfa tugunlarining kattalashishi (2,11 marta) va tana vaznining pasayishi (1,95 marta), bu genital sil kasalligining "katta belgilari" bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Bepushtlik xususiyatini baholashda asosiy guruhda birlamchi bepushtlik ($p<0,05$) ustunlik qilganligi, shuningdek, anamnestik jihatdan bepushtlik 5 yildan ortiq davom etganligi ($p<0,001$) qayd etilgan (jadval 4).

Jadval 4

Muvaffaqiyatsiz EKU bo'lgan ayollar orasida bepushtlikning chastotasi va tabiati

Bepushtlik turi	Genital sil kasalligida simptomning chastotasi, n=32		Jinsiy sil kasalligi bo'lmaganlarda simptomning chastotasi, n=88		Ma'lumotlarning ishonchliligi, P
	n	%	n	%	
Birlamchi bepushtlik	19	59,4±8,7	36	40,9±5,2	<0,05
Ikkilamchi bepushtlik	13	40,6±8,7	52	59,1±5,2	>0,05
5 yildan ortiq bepushtlik	24	75,0±7,6	27	30,7±4,9	<0,001

Kuzatilgan bepushtlik davomiyligi asosiy guruhda 5,9±0,51 yil va taqqoslash guruhida 2,6±0,12 yilni tashkil etdi ($\chi^2=15,130$, $p=0,002$). Besh yildan ortiq vaqt davomida bepushtlik bilan og'rigan ayollarning asosiy guruhdagi ulushi 75,0% ni tashkil etdi, taqqoslash guruhida esa 2,4 baravar kam.

Ultratovush tekshiruvi natijalari (UTT), takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijalari va genital sil kasalligi bo'lgan ayollar guruhida miyometriyada va/yoki tuxumdonlarda kalsifikatsiya joylari (62,5%, $p<0,001$), yallig'lanish jarayonlari belgilari (81,3%, $p<0,01$) va endometriyal gipoplaziya (21,9%, $p<0,01$) ustunlik qildi.) (1-rasm). Genital sil kasalligini kompleks tashxislashda ultratovush tekshiruvining informatsion tarkibi 78,1% ni tashkil etdi.



Endometriumdagi kalsifikatsiya joylari



Tuxumdonlardagi kalsifikatsiya joylari

Surat 1. Takroriy samarasiz EKU natijalari bo'lgan ayollarda genital sil kasalligi uchun tos a'zolarining ultratovush tekshiruvi

Jinsiy a'zolar sili bilan bog'liq bepusht bemorlar guruhida gisterosalpingogramma (GSG) natijalarini baholashda o'ziga xos alomatlar tez-tez aniqlandi, masalan: «tasbeh» alomati, naylarning qattiqligi, 71,9% da «tuguncha» alomati ($p<0,001$), bachadon hajmining kichrayishi (T-simon shaklidagi bachadon)

28,1%, ($p < 0,001$) (2-rasm; jadval 5). GS kompleks diagnostikasida GSG ma'lumoti tarkibi 87,5% ni tashkil etdi.

Jadval 5

Anamnezida takroriy muvaffaqiyatsiz EKU natijasi bo'lgan ayollarda gisterosalpinografiyaning o'ziga xos belgilari, kelib chiqishi

Natijalar	Genital sil bo'lgan ayollarda chastotasi, n=32		Genital sil bo'lmagan ayollarda chastotasi, n=88		Ma'lumot larning ishonchligi
	n	%	n	%	
Qorin bo'shlig'idagi kalsifikatsiyalar	16	50,0±8,8	0,0	0,0±0,0	p <0,001
Fallop naychalarining shikastlanishi (o'ziga xos belgilar)	23	71,9±7,9	0,0	0,0±0,0	p <0,001
Sinexiya / bachadon hajmining kichrayishi	9	28,1±7,9	1	1,1±1,1	p <0,001
Naylarning bir tomonlama o'tkazuvchanligi	1	3,2±4,7	6	6,8±5,2	p <0,05



Naylarning qattiqligi, «tuguncha» alomati

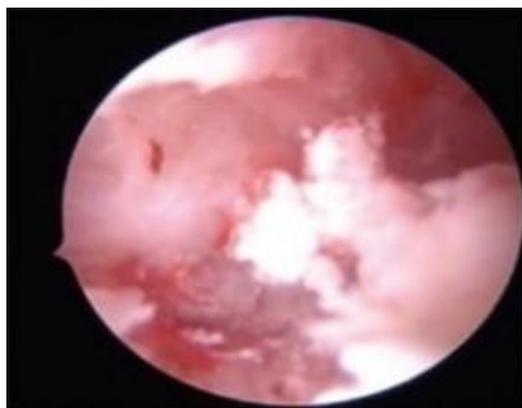


Tuxumdon proeksiyasida kalsifikatsiya joylari

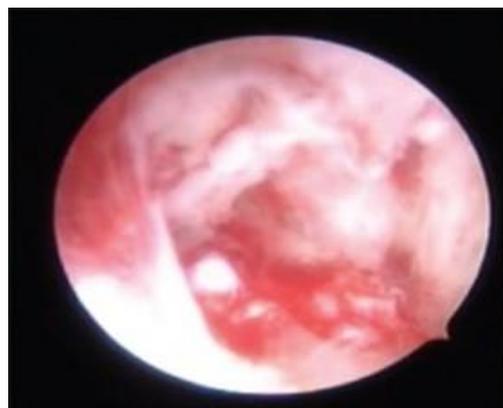
Surat 2. Anamnezida takroriy samarasiz EKU natijalari bo'lgan ayollarda genital sil kasalligining gisterosalpinografik ko'rinishlari

Bachadon bo'shlig'ini gisteroskopik tekshirish natijalari 6-jadvalda keltirilgan bo'lib, unda endometriumning normal ko'rinishi genital sil bilan kasallangan bepusht bemorlarning 12,5% da sodir bo'lganligi qayd etilgan, taqqoslash guruhida esa bu ko'rsatkich 5,8 baravar yuqori bo'lgan ($p < 0,001$). Genital sil bilan bog'liq bepusht bemorlar guruhidagi endometrial patologiyalari orasida surunkali endometrit (21,9%) eng tez-tez va yuqori ishonch bilan tashxis qo'yilgan; turli darajadagi endometriyal giperplaziya (18,8%), yupqa endometrium (15,6%), endometriyal poliplar (9,4%), I darajali adenomiyoz (6,3%) va submukoz bachadon miomasi II FIGO bo'yicha turi (3-rasm).

Takroriy muvaffaqiyatsiz IVF natijalari bo'lgan ayollarda gisteroskopiya paytida genital silning o'ziga xos va xarakterli ko'rinishlari 3,1% hollarda bachadon sinexiyasining mavjudligi (4-rasm), 3,1% hollarda bachadon bo'shlig'i hajmining kichrayishi ko'rinishidagi bachadon bo'shlig'ining deformatsiyasi va bachadon bo'shlig'ining to'liq bo'lmagan to'sig'idir (3,1%).



Surat 3. Gisteroskopiya: yupqa endometrium



Surat 4. Gisteroskopiya: bachadon sinexiyasi

Jadval 6

Qiyosiy jihatdan anamnezida takroriy samarasiz EKU natijasi bo'lgan ayollarda genital sil kasalligining patologik gisteroskopik ko'rinishlari

Anamnezida takroriy samarasiz EKU natijalari bo'lgan ayollarda genital silning gisteroskopik ko'rinishlari	Genital sil kasalligida paydo bo'lish chastotasi, n=32		Genital sil bo'lmaganlarda paydo bo'lish chastotasi, n=88		Ma'lumot larning ishonchligi, P	KP
	n	%	n	%		
Gisteroskopik normal xolat	4	12,5±5,6	64	72,7±4,6	<0,001	0,17
Surunkali endometrit	7	21,9±4,2	8	9,1±3,4	<0,001	2,44
Endometriyal poliplar	3	9,4±3,8	3	3,4±2,5	<0,05	3,0
Turli darajadagi endometriyal giperplaziya	6	18,8±4,1	5	5,7±2,8	<0,01	3,17
Yupqa endometrium	5	15,6±4,0	6	6,8±3,1	<0,05	2,28
I darajali adenomiyoz	2	6,3±2,9	1	1,1±2,2	<0,001	6,0
Bachadon sinexiyasi	1	3,1±2,5	0	0,0±0,0	<0,01	
Bachadon bo'shlig'ining hajmini kamaytirish	1	3,1±2,5	0	0,0±0,0	<0,01	
To'liq bo'lmagan to'siq	1	3,1±2,5	0	0,0±0,0	<0,01	
Submukoz bachadon miomasi II FIGO turi	2	6,3±2,9	1	1,1±2,2	<0,001	6,0

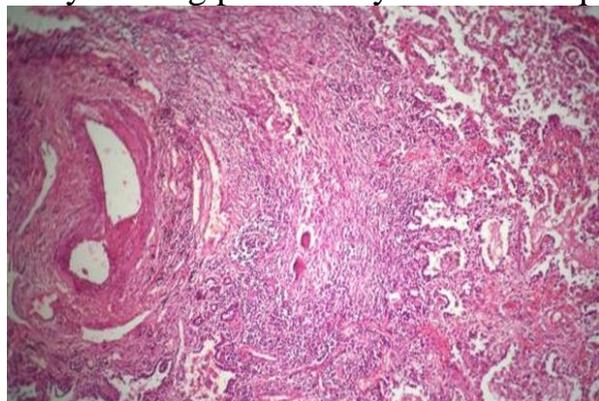
Gisteroskopik tekshiruv ma'lumotlari shuni ko'rsatdiki, naylarga bog'liq bepushtlik omiliga ega bo'lgan ayollarda sil kasalligi infeksiyasining genezisi uchun yuzaga kelishi mumkin bo'lgan xavf prognozi mavjud: bachadon sinexiyasi, bachadon hajmining kichrayishi, to'liq bo'lmagan to'siq, I darajali adenomiyoz (6,0 marta), bachadon miomasi II turi FIGO (6,0 marta), "katta" genital tuberkulyozning gisteroskopik belgilari va turli darajadagi endometriyal giperplaziya (3,17 marta), endometriyal poliplar (3,0 marta), surunkali endometrit (2,44 marta) va yupqa endometrium (2,18 marta), genital silning "kichik" gisteroskopik belgilari bilan belgilanadi.

Endometriumda sil xos yallig'lanishining xarakterli morfologik belgilari deyarli aniqlanmaydi, chunki endometrium har oyda deskvamatsiya-ko'chib tushadi. Shuning uchun odatdagi gistopatologik belgilarning yo'qligi tegishli klinik sharoitlarda sil kasalligi ehtimolini istisno etmaydi. Gistologik tadqiqotlar

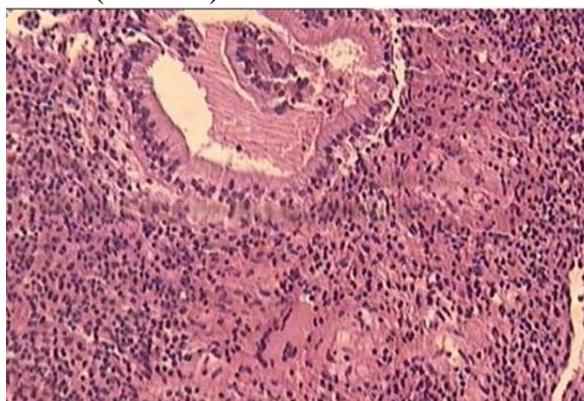
o'tkazilganda, faqat 6,2% (32 holatdan 2 tasi) Pirogov-Langxasning limfoid hujayralarini aniqlash mumkin edi, ular genital sil kasalligini isbotlaydi (5-rasm).

Gistologik tekshiruvda asosiy guruhdagi ayollarda surunkali endometrit 21,9% hollarda lokal limfoplazmotsitik endometriyal infiltratsiyaning mavjudligi bilan tavsiflangan bo'lsa, taqqoslash guruhida biz 9,1% hollarda fibroblastlar bilan o'ralgan limfoid follikulalarning periglandulyar va perivaskulyar to'planishi bilan diffuz limfa-plazmotsitik endometriyal infiltratsiyani aniqladik.

Asosiy guruhdagi bemorlarning 6 (18,8%) lokal stromal skleroz va spiral arteriyalarning perivaskulyar fibrozini qayd etdi (6-rasm).



Kazeoz bo'limlarining shakllanishining dastlabki belgilari



Endometriumdagi fibroz va kazeoz nekroz maydoni

Surat 6. Sil surunkali endometritning gistologik ko'rinishi: fokal limfoplazmotsitik Endometriyal infiltratsiya

Naylarga bog'liq bepushtlik omili bo'lgan ayollarda gormonal holatni o'rganish, anamnezida takroriy muvaffaqiyatsiz EKU bo'lgan, asosan, genital sil kasalligi bo'lgan ayollarda gormonal nomutanosiblikni aniqladi (jadval 7).

Jadval 7

Anamnezida takroriy muvaffaqiyatsiz EKU bo'lgan ayollarda gormonal ko'rsatkichlar

Gormonlar	O'lchov birligi	Genital sil kasalligi bilan og'rigan bemorlar guruhi, n=32	Genital sil kasalligi bo'lmagan bemorlar guruhi, n=88	Oddiy ko'rsatkichlar	Ma'lumotlar ishonchligi, P
FSH	mIU/ml	13,05±5,1	7,75±0,7	3,0 – 12,2	<0,01
LH	mIU/ml	11,15±5,3	16,31±5,8	2,9 – 10,1	<0,05
AMG	ng/ml	2,52±0,4	6,89±3,8	0,4 – 11,4	<0,001
TSH	mIU/ml	2,55±0,3	1,99±0,1	0,3 – 5,0	<0,001
Testosteron	ng/ml	1,74±0,3	1,63±0,2	0 – 0,70	>0,05
Prolaktin	ng/ml	67,16±21,6	73,15±14,8	9,7 – 29,2	<0,05
AT-TPO	нМОЛЬ/Л	84,63±30,6	16,59±2,8	0,5 – 29,0	<0,001
17-u	ng/ml	0,83±0,04	1,66±0,1	0,3 – 2,06	<0,001
Estradiol	pg/ml	34,55±2,5	98,06±3,5	28-178	<0,01
Progesteron	pg/ml	1,79±0,3	4,14±0,9	0,2 – 1,4	<0,001

Taqdim etilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, sil kasalligi infeksiyasining mavjudligi jinsiy gormonlar darajasida nomutanosiblikni keltirib chiqardi: naylarga

bog'liq bepushtlik omiliga ega bo'lgan ayollarning asosiy guruhida anamnezida takroriy muvaffaqiyatsiz EKV bo'lgan genital silli bemorlarda follikulani stimullovchi gormon (FSH) darajasi ishonchli ravishda 1,7 baravar ko'tarilgan va luteinlashtiruvchi gormon (LH) darajasi nazorat bilan solishtirganda 1,5 baravar ko'tarilgan ($p < 0,05$), shuningdek, ovarial zaxiraning ishonchli belgisi bo'lgan va ayolning reproduktiv salohiyatini aks ettiruvchi gormon (AMH) anti-Myuller darajasining 2,7 baravar kamayishi ($p < 0,001$) va prolaktin darajasi nazorat guruhiga nisbatan 1,1 baravar ($p < 0,05$) oshgan. Nazorat bilan solishtirganda ($p < 0,05$) tekshiruv guruhidagi ayollarda progesteron darajasining 2,3 baravar va estradiol darajasining 2,7 baravar sezilarli darajada pasayishi qayd etildi.

Naylar bilan bog'liq bepushtlik omili bo'lgan ayollar guruhida qalqonsimon bez funksiyalarini gormonal tartibga solishda o'zgarishlar qayd etildi, takroriy muvaffaqiyatsiz EKV natijali, genital sil kasalligi aniqlanganlarda, bu tiroidni stimulyatsiya qiluvchi gormon (TSH) darajasining 1,3 baravar oshishi va tireoperoksidaza (At-TPO) antitanachalari darajasining 5 baravar oshishi bilan tavsiflanadi, o'rtacha $84,63 \pm 30,6$ IU/ml, bu qalqonsimon bezga nisbatan autoimmun tajovuzni ko'rsatadi va majburiy gormonal tuzatishni asoslaydi.

Jinsiy a'zolar sili kasalligining mavjudligi yoki yo'qligi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish uchun chiziqli bo'lmagan regressiya tahlili (logistik regressiya) ishlatilgan va bu usul takroriy muvaffaqiyatsiz EKV natijasi bo'lgan ayolning genital sil kasalligi bilan og'rigan bemorlar guruhiga yoki genital sil kasalligi bo'lmagan bemorlar guruhiga tegishli bo'lish ehtimolini bashorat qilish uchun ishlatilgan.

Birinchi bosqichda biz klinik va anamnestik ma'lumotlarga asoslangan logistik regressiya modelini yaratdik:

$$\beta = -0,91 + 1,5xZ1 - 1,0xZ2 - 0,7xZ3 + 0,4xZ4 - 0,1xZ5 + 1,3xZ6 + 1,7xZ7$$

$$\text{Mezon } \chi^2 = 32,934; p = 0,0003$$

Bu yerda -0.91 bepul Dik;

Ushbu modelda prediktorlarning ahamiyati bo'yicha taqsimlanishi quyidagicha sodir bo'ldi:

Z1	subfebril holat	1,51
Z2	tos a'zolarining uzoq muddatli yallig'lanish kasalliklari	0,78
Z3	charchoq	0,84
Z4	"uy bekalari" ijtimoiy guruhi	2,13
Z5	sil kasalligi bilan og'rigan bemor bilan aloqa qilish	0,69
Z6	ijobiy tuberkulin testlari	0,86
Z7	sil kasalligi tarixi	0,91

To'g'ri tashxis qo'yish darajasi 80% ni tashkil qiladi.

Shunday qilib, takroriy muvaffaqiyatsiz EKV natijasi bo'lgan ayollarda genital silni bashorat qilish va tashxislashning ushbu modelida "uy bekasi" ning ijtimoiy holati, subfebril holat, sil kasalligi tarixi va ijobiy sil reaksiyasi eng muhim hisoblanadi.

Laboratoriya va rentgen ko'rsatkichlarini o'z ichiga olgan II variantning logistik regressiyasi (reproduktiv kasalliklar prognozi) modeli yaratildi, tashxis qo'yish ehtimoli 90% ga teng.

Regressiya tenglamasi uchun eksponent ko'rsatkichini hisoblash ifodasi quyida keltirilgan:

$$\beta = -1,6 - 6,2 \times X_1 + 8 \times X_2 - 2,4 \times X_3 + 4,3 \times X_4 - 0,04 \times X_5 - 0,07 \times X_6 - 0,06 \times X_7 - 3,19 \times X_8$$

$$\chi^2 = 53,832; p = 0,00000$$

1,6 - bu yerda erkin a'zo;

X1	Endometriyal biopsiya gistologik tekshiruvi	0 norma	1 sil kasalligining yuqori ehtimoli
X2	IIIQP	0 norma	1 sil kasalligining yuqori ehtimoli
X3	GeneXpert	0 salbiy	1 ijobiy
X4	Diaskin testi	0 salbiy	1 ijobiy
X5	testosteron	0 norma	1 standart ko'rsatkichlardan yuqori
X6	estradiol	0 norma	1 standart ko'rsatkichlardan past
X7	progesteron	0 norma	1 standart ko'rsatkichlardan past
X8	«tugunsimon» turidagi fallop naychalarining deformatsiyasi	0 yo'q	1 «tugunsimon» turiga qarab segmentlangan fallop naychalari aniqlandi

"P" qiymati tegishli xususiyatlarning qiymatlari uchun koeffitsientlar mahsulotlarining yig'indisi sifatida hisoblanadi. Tekshirilayotgan xususiyatni birinchi gradatsiya deb tasniflash ehtimoli (bu holda urogenital sil kasalligi belgilari bo'lmagan ayollar guruhiga) yoki "PRED1" formula bo'yicha hisoblanadi: $PRED1 = \frac{EXP(P)}{1 + EXP(P)}$,

Uni ikkinchi gradatsiyaga tayinlash ehtimoli (genital sil kasalligi belgilari bo'lmagan ayollar guruhi) hisoblanadi: $PRED2 = 1 - PRED1$

P1 ehtimoli 0,5 dan oshganda, mavzu birinchi gradatsiyani anglatadi (bu holda genital sil kasalligi belgilari bo'lmagan ayollar guruhi).

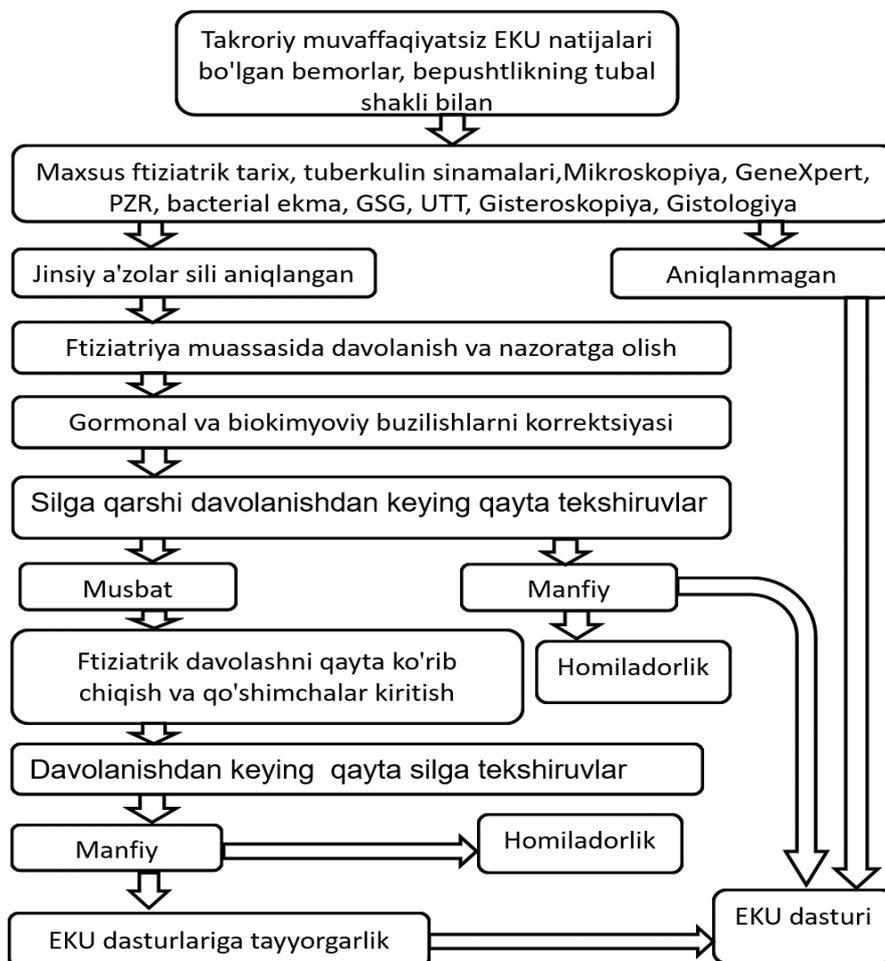
Shunday qilib, GeneXpert, PZR, xarakterli naylardagi deformatsiyalar, shuningdek progesteron, estradiol darajasining pasayishi va qon zardobida testosteronning ko'payishi ushbu matematik modelda takroriy muvaffaqiyatsiz EKV natijalari bo'lgan ayollarda genital sil kasalligini aniqlash uchun muhim ahamiyatga ega.

Shunday qilib, logistik regressiya tenglamasidan foydalanish takroriy muvaffaqiyatsiz bo'lgan EKV natijalari bo'lgan bemorlarni genital sil kasalligi bo'lgan va bo'lmagan bemorlar guruhiga kiritish imkonini beradi, shuningdek, genital sil kasalligini klinikadan oldingi prognozlash bosqichida ushbu kasallikning rivojlanishi uchun xavf guruhlarini shakllantirishga yordam beradi.

To'rtinchi bobda "**Genital sil bilan og'riqan bemorlar uchun yordamchi reproduktiv texnologiyalar dasturlarini boshqarish, davolash va tayyorlash**

menedjment dasturi" genital sil bo'lgan bemorlar uchun EKU dasturlarini boshqarish, davolash va tayyorlash algoritmi ularning samaradorligi to'g'risidagi ma'lumotlarni aks ettiradi.

Genital sil kasalligi bilan og'riqan bemorlar uchun zarur bo'lgan tibbiy xizmatlarning yo'nalishi va hajmi 2-rasmda keltirilgan.



Rasm:2. Genital sil kasalligi bilan bog'liq bepushtlik bilan og'riqan bemorlarni tashxislash va boshqarish manedjment dasturi

Genital sil kasalligi tashxisi qo'yilgan barcha bemorlar GeneXpert MTB/RIF, bacterial ekma usullari bilan silga qarshi dorilarga qo'yilgan dori sezgirligi asosida davolash buyurilgan. Davolash silga qarshi terapiyani olish uchun bemorlarni yashash joyidagi ftiziatrik dispanserlarga yuborilgan. Dori-darmonlarga sezgir sil kasalligi bo'lgan va sezgirligi salbiy bo'lgan bemorlarga quyidagi standart davolash rejimi buyurilgan:

2 oy H₇₅R₁₅₀Z₄₀₀E₂₇₅/4 oy H₇₅R₁₅₀

Steroid gormonlarining nomutanosibligini hisobga olgan holda, silga qarshi asosiy davolanishga hayz davrining birinchi bosqichida tabiiy estrogenlarning tabiiy transdermal shakllari (17-β estradiol valerat) va hayz davrining ikkinchi bosqichida mikronizatsiyalangan progesteronlar (intravaginal) qo'shildi. Qalqonsimon bez faoliyatini muvofiqlashtiruvchi dorilarni kiritish hayz davrining fazasidan qat'iy nazar TTG va At-TPO nazorati ostida 150 dan 25 mg gacha bo'lgan dozalarni titrlash rejimida amalga oshirildi.

Genital sil kasalligini davolashning keng qamrovli dasturining samaradorligini baholash 8-jadvalda keltirilgan.

Jadval 8

Sil kasalligini davolash va "maqsadli" qo'llab-quvvatlash bo'yicha kompleks dastur samaradorligini baholash

Alomatlar va shikoyatlar	Simptomlarning paydo bo'lish chastotasi genital sil kasalligi				P
	Davolashdan oldin, n=32		6 oylik davolanishdan keyin, n=32		
	N	%	n	%	
Qorinning pastki qismida og'riq mavjudligi	14	43,8±6,1	4	12,5±5,5	<0,01
Amenoreya	4	12,5±3,6	1	3,1±3,1	<0,01
Algomenoreya	14	43,8±6,1	3	9,4±5,2	<0,01
Disparuniya	7	21,9±6,5	1	3,1±3,1	<0,01
Subfebril tana harorati	8	25,0±7,7	3	9,4±5,2	<0,01
Patologik zaiflik, charchoq, terlash	19	59,4±8,7	3	9,4±5,2	<0,01
Tana vaznining pasayishi	13	40,6±5,8	1	3,1±3,1	<0,01
regional limfa tugunlarining kattalashishi	6	18,8±3,9	1	3,1±3,1	<0,01
LH darajasining pasayishi	30	93,8±2,3	2	3,1±3,1	<0,01
AMH darajasining pasayishi	30	93,8±2,3	1	3,1±3,1	<0,01
17-OH darajasining pasayishi	29	90,6±5,2	2	3,1±3,1	<0,01
Estradiol darajasining pasayishi	31	96,9±3,1	2	3,1±3,1	<0,01
Progesteron darajasining pasayishi	31	96,9±3,1	2	3,1±3,1	<0,01

Etotrop davolanish kursi tugagandan so'ng, bemorlarning aksariyati klinik va laboratoriya tekshiruvlarining asosiy ko'rsatkichlari va bemorning umumiy xolati, shuningdek hayz davrining normallasishi, hayzdan oldingi og'riqlar kabi sub'ektiv sezgilarning yo'qolishi, jinsiy a'zoldan doimiy oqindi mavjudligi, disparuniya yaxshilandi.

Taklif etilgan kompleks terapiyadan so'ng, kuzatuvdagi 1 ayolda (3,1%) genital sil kasalligini maxsus davolash kursini tugatgandan 6 oy o'tgach tabiiy xomiladorlik qayd etildi, ya'ni ayolning fertil funksiyasining tiklanishi kuzatildi.

Takroriy Eku dasturlarini o'tkazishga rozilik 93,5% ni tashkil etdi. Bulardan: sil kasalligini kompleks davolashdan o'tgan, 31 ayoldan (kuzatuv guruhi) 29 nafar bemor va sil kasalligi aniqlanmagan 88 ayoldan 42 nafari (taqqoslash guruhi) qayta Eku amaliyotiga olindi.

Eku dasturlariga tayyorgarlik agonist dorilar bilan stimulyatsiya va ovulyatsiya protokolini tayinlash bilan amalga oshirildi. Gonadotropin gormonlarning kunlik dozasi rekombinant follikul-stimullovchi gormoni (p-FSG) va yuqori darajada tozalangan siydik menopauzasi gonadotropinlari (yudt-sMG) yordamida 225-300 XB dan iborat edi.

Hujayralarni urug'lantirish usuli ICSI tuxumga intrasitoplazmatik sperma in'ektsiyasi yordamida amalga oshirildi.

Tayyor yoki muzlatib eritilgan embrionlarni ko'chirish dasturlari tabiiy va modifitsirlangan terapiyasi protokollari yordamida amalga oshirildi. Embrionlarni progesteron qo'shilishi boshlanganidan 6-7 kun o'tgach yoki xorionik gonadotropinning ovulyatsiya qo'zg'atuvchisi tayinlangan kundan boshlab 6-7 kunlari bachadonga ko'chirib o'tkazildi. Transferdan keyingi davrni qo'llab – quvvatlash mikronizatsiyalangan progesteron bilan 15-18 kungacha, homiladorlik sodir bo'lgan taqdirda – homiladorlikning 12-16 xaftaligiga qadar amalga oshirildi.

Modifitsirlangan muzlatib eritilgan embrionlarni ko'chirib o'tkazish amaliyoti tufayli yuzaga kelgan klinik homiladorlikning rivojlanishiga asoslangan EKU dasturlarining samaradorligini baholash 9-jadvalda keltirilgan.

Jadval 9

EKU dasturlarining samaradorligi

Bemorlar kogortasi	EKU dasturlarining samaradorligi		
	klinik homiladorlik		
	Xomiladorlik vujudga kelishi	Xomiladorlik rivojlanishi	Xomiladorlikni yo'qotish
sil infeksiyasidan davolangan ayollar, n=29	20 (69,0±8,7)	15 (51,7±9,4)	5 (17,2±7,1)
Sil infetsiyasi aniqlanmagan ayollar, n=42	15 (35,7±7,4)	15 (35,7±7,4)	27 (64,3±7,4)
p	<0,01	>0,05	<0,01

Modifitsirlangan muzlatib eritilgan embrionlarni ko'chirib o'tkazish amaliyoti tufayli yuzaga kelgan klinik homiladorlik sil kasalligi infeksiyasidan davolangan bemorlarning 69,0 foizida qayd etilgan, bu sil infeksiyasi bo'lmagan ayollar guruhiga nisbatan 1,9 baravar yuqori.

17,2% (5) ayollarda 10-12 kundan keyin embrion ko'chirilgandan so'ng, tezkor homiladorlik testi va hCG ning 30 ml/l dan oshishi ijobiy natija qayd etildi, bu "biokimyoviy" homiladorlik holatini tavsiflaydi va 5 kundan keyin ular hayz davrining boshlanishini ko'rsatdi. EKUning samarasiz natijalari sil infeksiyasidan davolanganlarda 5 ta 17,2% va sil infeksiyasi bo'lmagan 64,3% da (taqqoslash guruhi) kuzatildi.

Shunday qilib, genital sil kasalligi bilan bog'liq bepushtlikning naylarga bog'liq shakli bo'lgan bemorlarni tashxislash va boshqarish uchun ishlab chiqilgan algoritmi qo'llash takroriy samarasiz EKU ni 47,1% ga (3,7 baravar) kamaytiradi.

Xulosalar

«Sil kasalligi infeksiyasining yordamchi reproduktiv texnologiyalar natijalariga ta'siri va bemorlarni boshqarishning dasturiy menedjmentini ishlab chiqish» mavzusidagi falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar asosida quyidagi xulosalar keltirilgan:

1. Takroriy muvaffaqiyatsiz, bachadon naylarining o'tkazuvchanligi buzilishi bilan bog'liq bo'lgan EKU natijali ayollarning 26,7% da genital sil kasalligi sabab bo'lganligi aniqlandi. Genital traktidan, shu jumladan hayzdan ajratilgan ajralmalarda GeneXpert (87,5%, 100% va 96,7%), PZR (73,1%, 93,6% va 89,2%) kabi molekulyar genetik testlarining yuqori sezuvchanligi, o'ziga xosligi va qiymati aniqlandi.
2. Tarixida takroriy samarasiz EKU bo'lgan ayollarda genital sil kasalligi xavfi yuqori bo'lgan fenotipik bashoratchilar aniqlandi, ular past darajadagi isitma (8,33 marta), ikkilamchi amenoreya (4,33 marta), patologik holsizlik, charchoq, terlash (3,11 marta), algomenoreya (2,44 marta) sil infeksiyasini aniqlash prognozini oshiradi. Disparuniya (2,44 marta), regional limfa tugunlarining kattalashishi (2,11 marta) va tana vaznining pasayishi (1,95 marta), bu genital silning "katta klinik belgilari" bilan bog'liq bo'lishi mumkin.
3. Sil kasalligi infeksiyasi progesteron darajasining 2,3 baravariga, estradiol va antimuller gormonining 2,7 baravariga va 17-OH darajasining 2 baravariga pasayishi va testosteronning 1,3 baravariga ko'payishi bilan gormonal darajadagi muvozanatni buzilishi keltirib chiqarishi isbotlangan, bu fertil kasalliklar darajasi va chuqurligini aniqlaydi. Kasallik va reproduktiv funksiyalar, shuningdek chuqur gormonal muvozanat buzilishi bilan tavsiflanadi. Endometriy morfologiyasining glandular tuzilmalarning shakllanishi va o'sishining kechikishi ko'rinishidagi o'zgarishi, implantatsiya oynasining siljishiga yordam beradi, bu birgalikda amalga oshirilayotgan EKU ning muvaffaqiyatsizligining biomarkerlari va patogenetik mexanizmlarini aniqlaydi.
4. Estradiol va qalqonsimon bezni faoliyatini muvofiqlashtiruvchi dorilarni qabul qilish kompleks, etiotrop, o'ziga xos davolash va patogenetik jihatdan asosli "yo'ldosh terapiya" ning tibbiy va ijtimoiy ahamiyatligi isbotlangan, bu ayollarning fertil funksiyasini tiklashga imkon berdi. Shu sababli 3,1% holatda, tarixida takroriy muvaffaqiyatsiz EKU bo'lgan, bachadon naylarining otkazuvchanligi buzilishi bolgan ayollarda homiladorlikning vujudja kelish kuzatildi.
5. Qayta muvaffaqiyatsiz EKU natijalari bo'lgan ayollarni boshqarish dasturi ishlab chiqilgan regressiya tahlili modellari asosida genital sil kasalligini erta tashxislashning ilg'or yondashuvini va fertil funksiyalarni tiklashga qaratilgan patogenetik asoslangan "hamroh" terapiyasi bilan kompleks etiotropik o'ziga xos davolashning individuallashtirilgan taktikasini o'z ichiga oladi. Yordamchi reproduktiv dasturlarga tayyorgarlik ko'rish uchun asos bo'lib, klinik homiladorlik ehtimolini oshiradi, 33,3% (1,9 marta) va takroriy yordamchi reproduktiv texnologiyalar tezligini 47,1% ga (3,7 marta) kamaytiradi.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/01.04.2023.Tib.160.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ФТИЗИАТРИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ
имени АКАДЕМИКА Ш.АЛИМОВА**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ И
ПУЛЬМОНОЛОГИИ имени АКАДЕМИКА Ш.АЛИМОВА**

ЮЛДАШЕВ МАРУФДЖОН АБИДОВИЧ

**ВЛИЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И
РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО МЕНЕДЖМЕНТА ВЕДЕНИЯ
ПАЦИЕНТОК**

**14.00.26 – Фтизиатрия
14.00.01 – Акушерство и гинекология**

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

Ташкент – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2024.1.PhD/Tib4331.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре фтизиатрии и пульмонологии имени Академика Алимова Ш.А.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tirpe.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научные руководители:

Парпиева Наргиза Нусратовна,
доктор медицинских наук

Зуфарова Шахноза Алимджановна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Файзуллаева Дилфуза Баходировна
Доктор медицинских наук

Локшин Вячеслав Нотанович
Доктор медицинских наук, профессор, академик
(Республика Казахстан)

Ведущая организация:

Самаркандский Государственный Медицинский
Университет

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024г. в _____ часов на заседании Научного совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии имени Академика Ш.Алимова DSc.04/01.04.2023.Tib.160.01 (Адрес: 100086, г. Ташкент, Шайхонтохурский район, ул.Мажлисий, дом-1), Тел/факс: +998 71-278-02-09, +998 71 278-15-28; e-mail: tbcenter.uz@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии имени Академика Ш.Алимова (зарегистрирована за №___). Адрес: 100086, г. Ташкент, Шайхонтохурский район, ул.Мажлисий, дом-1), Тел/факс: +998 71-278-02-09.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года.

(Реестр протокола рассылки №_____ от _____ 2024 года).

А.С. Содиков

Председатель Разового Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Э.А. Абдуганиева

Ученый секретарь Разового Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

С.Н. Носиров

Председатель Научного семинара при Разовом Научном
совете по присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и значимость темы диссертации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «... в 2022 г. во всем мире туберкулезом заболело около 10,6 миллионов человек, что выше 10,3 млн в 2021 г. и 10,0 млн в 2020 году»¹. Об этом свидетельствует тот факт, что каждый третий человек в мире инфицирован туберкулезом, а это означает, что около 2 миллиардов человек больны туберкулезом. Особого внимания заслуживает факт увеличения распространенности туберкулеза среди женщин фертильного возраста, доля которых среди всех заболевших достигает 31%. В большинстве случаев туберкулез женских половых органов является причиной, приводящей к нарушению гормонального гомеостаза и стойкому бесплодию у женщин, что, в свою очередь, негативно влияет на результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и остается одной из нерешенных проблем у данной категории женщин.

Крайне важно перед применением ВРТ как одной из современных эффективных методов лечения бесплодия, своевременно диагностировать этиологию бесплодия, выявить причины, вызывающие морфофункциональные изменения в эндометрии, которые могут привести к нарушению имплантации эмбриона, что, в свою очередь, позволит сократить случаи неэффективных и повторных программ ВРТ. В связи с вышесказанным, важное значение имеет изучение влияния туберкулезной инфекции на результаты программ ВРТ, разработка программного менеджмента ведения данной категории пациенток и их подготовка к проведению процедуры ЭКО.

В нашей стране приоритетное внимание уделяется предотвращению распространения инфекционных заболеваний, в связи с чем были поставлены задачи «...повышения качества медицинской помощи населению, улучшение возможностей и эффективности их использования, пропаганды здорового образа жизни, ранней профилактики заболеваний, формирования системы медицинской стандартизации и создания высококачественных медицинских услуг – технологические модели оказания медицинской помощи...». Выполнение этих задач рассматривается специалистами по проблемам бесплодия как возможность своевременно диагностировать туберкулезную инфекцию как основную причину бесплодия, путем повышения осведомленности и настороженности специалистов по раннему выявлению туберкулеза среди заболеваний, сопровождающихся хроническим, скрытым течением, часто под «маской» других «неспецифических» заболеваний, организации эффективного лечения с использованием современных методик, применяемых для лечения бесплодия.

Данное диссертационное исследование в определенной мере направлено на решение задач, утвержденных в Указе Президента Республики Узбекистан УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению совершенно новых

¹ WHO Global Report. 2023

механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения»², Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам, беременным и женщинам репродуктивного возраста»³, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 25 мая 2021 года ПП-5124 «О дополнительных мерах по всестороннему развитию сферы здравоохранения», ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи населению и повышению эффективности медицинских услуг», а также другими нормативными документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день одной из глобальных проблем инфекционных заболеваний остается туберкулез, который распространен среди женщин в возрасте 25-44 лет. Согласно мировой статистике, ежегодно в мире регистрируется 800 000 новых случаев туберкулеза внелегочной локализации, и следует отметить, что это заболевание часто регистрируется на стадии, когда лечение неэффективно и сопровождается множеством осложнений (Sharma J. et al., 2016). В европейских странах урогенитальный туберкулез в настоящее время занимает второе место среди всех форм туберкулеза, за исключением легких, и составляет 27,2% (Di Giovanni S.E. et al., 2016).

В связи с особенностями течения генитального туберкулеза под масками других заболеваний, оно диагностируется на более запущенных стадиях или не диагностируется совсем (Shirazi M., Shahbazi F. et al. 2015). По данным российских авторов, у 25-35,9% пациенток туберкулез гениталий диагностируется через 10-15 лет после начала заболевания, в основном как случайная находка во время оперативного вмешательства в 10-25% случаев, что негативно сказывается на репродуктивной функции (Каюкова С.И., 2012; Нигматулина Г.Т., 2012; Эргешов А.Э., 2018).

У женщин, больных туберкулезом, независимо от локализации поражения, наблюдаются выраженные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, отклонении в биоценозе слизистых урогенитального тракта, нарушения функционального состояния яичников, приводящие к различным нарушениям менструальной функции по типу гипоменструального синдрома и альгодисменореи у 33,5-62,8% пациенток (Шилова М.В., 2015; Уртенов Р.Х. и соавт., 2015). Согласно исследованиям О.Г. Жученко (2011), А.А. Ибраевой (2012) нарушение циклических

² Указ Президента Республики Узбекистан от 12.11. 2020 г. УП-6110

³ Постановления Президента Республики Узбекистан ПП-4513, ПП-5124, ПП-215

процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе на фоне туберкулезной интоксикации проявляется снижением овариального резерва, о чем свидетельствует значительное повышение содержания фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), существенным снижением антимюллера гормона (АМГ), эстрадиола (E₂), прогестерона (P₄) на фоне функциональной гиперпролактинемии, клинически проявляющиеся хронической ановуляцией и недостаточностью лютеиновой фазы. По данным Sharma J.V., Sneha J. (2016) генитальный туберкулез на фоне нарушения кровотока в яичниках вызывает снижение функции яичников и овариального резерва.

По мере прогрессирования туберкулеза в 25-30% случаев поражается слизистая оболочка матки, формируется гранулематозный или казеозный эндометрит с образованием внутриматочных спаек, что приводит к полной или частичной облитерации полости матки и маточных труб (Химатова Н.И., 2022). В 8,2% случаев после перенесенного туберкулезного эндометрита основной жалобой пациенток является аменорея, обусловленная формированием соединительнотканых фибриновых спаек и внутриматочных синехий (Халилова М.У., Хикматова Н.И., 2021). Хроническое специфическое воспаление эндометрия на фоне гипоестрогении способствует нарушению трофики, снижению рецептивности эндометрия, неадекватной трансформации железистого компонента эндометрия с последующим развитием гиперплазии эндометрия различной степени, что проявляется меноррагией и ациклическими кровотечениями в 12,2% случаев (Б.А. Саноев., Хикматова Н. И., 2023).

В связи с вышеперечисленным, данное исследование, выделяя туберкулез как одну из основных причин неуспешности проводимых лечебных процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), определяя степень и глубину фертильных нарушений и репродуктивных функций в следствии заболевания, дает возможность прогнозировать результативность лечения бесплодия в браке, а также, совершенствуя подходы менеджмента ведения пациентов, повышать результативность таких дорогостоящих вмешательств как ЭКО и снижать финансовое бремя для населения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с основным направлением научных исследований Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии им. Академика Ш.А. Алимова.

Целью исследования явилось изучение влияния туберкулезной инфекции на исходы вспомогательных репродуктивных технологий и разработка программного менеджмента ведения пациенток.

Задачи исследования:

изучить частоту встречаемости генитального туберкулеза среди случаев неудачных исходов экстракорпорального оплодотворения и дать оценку наиболее приемлемым методам выявления данной патологии;

оценить морфологические проявления генитального туберкулеза у женщин с неблагоприятными исходами ЭКО в анамнезе;

изучить состояние гормонального профиля у пациенток с генитальным туберкулезом;

разработать способ ранней диагностики генитального туберкулеза у женщин с неоднократными неудачными исходами ЭКО в анамнезе;

разработать программный менеджмент ведения, лечения и подготовки к вспомогательным репродуктивным программам пациенток с генитальным туберкулезом.

Объектом исследования явилось анализ 309 амбулаторных карт пациенток, обратившихся в частную клинику «Mediofarm-ЭКО» в период с 2017 по 2023 года по поводу бесплодия различного генеза с неоднократными неудачными исходами ЭКО в анамнезе, из которых были отобраны 120 женщин с фактором трубного бесплодия.

Предметом исследования явились отделяемое из половых путей: цервикальная слизь, менструальная кровь, аспират эндометрия, смывы из полости матки; венозная кровь и сыворотка; биоптаты эндометрия.

Методы исследования. В исследовании использованы общепринятые клинические, инструментальные, молекулярно-генетические, иммуноферментные, гистологические, морфологические, рентгенологические и статистические методы исследования. Специфичность исследований и их диагностическая значимость определялась сроками менструального цикла.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что в 26,7% случаях патогенетически обоснованной причиной повторных неудачных исходов ЭКО в анамнезе является туберкулезная инфекция;

доказано, что диагностические тесты Xpert MTB/Rif и ПЦР являются высоко специфичными и чувствительными, и более информативными при ранней диагностике туберкулеза у женщин с неоднократными неудачными исходами ЭКО в анамнезе;

определены предикторы сдвига «окна» имплантации у пациенток с неоднократными неудачными исходами ЭКО в следствии туберкулезной инфекции;

разработана программа менеджмента ведения пациентов с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе, включающая расширенный подход к ранней диагностике генитального туберкулеза, современных подходов к лечению и терапии «сопровождения» при подготовке к вспомогательным репродуктивным программам.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана регрессионная модель для прогнозирования риска генитального туберкулеза у женщин с трубной формой бесплодия и

повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе;

разработаны комплексный подход и программа по диагностике генитального туберкулеза у женщин с трубным бесплодием и неудачными исходами ЭКО в анамнезе;

предложено включить в обязательный «пакет» обследования наиболее чувствительные и высокоинформативные методы диагностики туберкулезной инфекции у женщин с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе;

разработан комплексный подход лечения и терапии «сопровождения» при подготовке к программам ЭКО пациенток с фактором трубного бесплодия на фоне генитального туберкулеза.

Достоверность результатов исследования подтверждается теоретическим подходом и методами, примененными в исследовании, которые позволяют сопоставить полученные данные объекту, предмету и цели исследования, а также подтвердить их репрезентативность, обобщаемость и неоспоримость; методологической корректностью, достаточным количеством пациентов, использованием в исследовании разработанных анкет, дополненных клиническими, гормональными, иммунологическими, инструментальными и статистическими методами, сравнением полученных результатов с результатами международных и национальных исследований, а также утверждением выводов и результатов исследования соответствующими учреждениями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что расширены теоретические знания о генезе развития бесплодия как последствия генитального туберкулеза, сопровождаемого глубокими патогенетическими нарушениями фертильных и репродуктивных функций в следствии заболевания как со стороны гормональной регуляции, так и со стороны морфологии эндометрия.

Практическая значимость исследования обусловлена усовершенствованием подходов ведения пациенток с генитальным туберкулезом и повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе, что базируется на разработанных программах комплексной диагностики репродуктивных нарушений, специфического лечения и терапии «сопровождения» при подготовке к программам ЭКО пациенток с трубным фактором бесплодия на фоне генитального туберкулеза, позволивших снизить экономическое бремя финансовых затрат со стороны пациенток на 6,3 млн сум или в 4,7 раз.

Внедрение результатов исследования. На основании изучения влияния туберкулезной инфекции на результаты ВРТ, а также проведенных научных исследований:

первая научная новизна: доказано, что туберкулезная инфекция у женщин в 26,7% случаев является причиной повторных неудачных результатов ЭКО. Данные включены в содержание методической рекомендации «Способ ранней диагностики генитального туберкулеза у

женщин с повторными неудачными результатами вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе», утвержденной Отделом координации научной деятельности РСНПМЦ ФиП № 6/1 от 12.02.2024. Данное предложение внедрено в деятельность Ташкентского областного центра фтизиатрии и пульмонологии от 30.10.2023 г. приказом № 83а и в деятельность частной медицинской клиники «ДОКТОР ШАХНОЗА ФАЙЗ» от 31.10.2023 г. приказ № 23/1 (заключение № 60 научно-технического совета при Министерстве здравоохранения РУз от 26.05.2024 г.). **Социальная эффективность:** обеспечивает раннее выявление и лечение генитального туберкулеза, повышая тем самым эффективность программ ЭКО. **Экономическая эффективность:** у женщин с повторными неудачными результатами ЭКО в анамнезе при ранней диагностике генитального туберкулеза экономия составила 7,7 миллиона сумов на одну пациентку.

вторая научная новизна: методы GeneXpert и ПЦР оказались высоко специфичными и чувствительными для ранней диагностики генитального туберкулеза, рекомендации по их включению в диагностический алгоритм были подтверждены Отделом координации научной деятельности РСНПМЦ ФиП № 6/1 от 12.02.2024 г. «Способ ранней диагностики генитального туберкулеза у женщин с повторными неудачными результатами вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе». Данное предложение внедрено в деятельность Ташкентского областного центра фтизиатрии и пульмонологии от 30.10.2023 г. приказ № 83а и в деятельность частной медицинской клиники «ДОКТОР ШАХНОЗА-ФАЙЗ» от 31.10.2023 г. № 23/1 (заключение № 60 научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 26.05.2024 г.). **Социальная эффективность:** обеспечивает раннее выявление и лечение генитального туберкулеза у больных, повышение эффективности программ ЭКО и снижение повторных неэффективных процедур ЭКО. **Экономическая эффективность:** у женщин с повторными неудачными результатами ЭКО в анамнезе затраты на лечение при своевременном выявлении туберкулеза половых органов составляли 5 120 000 сум, снижая бремя экономических затрат на лечение в 2,5 раза (12 800 000 сум при несвоевременной диагностике генитального туберкулеза).

третья научная новизна: выявление значимых предикторов сдвига «окна» имплантации у женщин с неудачными результатами ЭКО в результате туберкулезной инфекции легли в основу методических рекомендаций «Алгоритм ведения, лечения и подготовки к программам вспомогательных репродуктивных технологий для больных генитальным туберкулезом», утвержденные Отделом координации научной деятельности РСНПМЦ ФиП № 6/1 от 12.02.2024 г. Настоящее предложение внедрено в деятельность межрайонного фтизиатрического диспансера № 3 г. Ташкента от 30.10.2023 г, приказом № 77, а также внедрено в практику деятельности частной медицинской клиники «ЭРАМЕД-ЭКО» приказом № 20 от 30.10.2023 (заключение научно-технического совета при Минздраве от 26.05.2024 № 05/60). **Социальная эффективность:** диагностируя нарушение гормонального гомеостаза в организме, задержку в формировании и

созревании железистых структур эндометрия, связанных с туберкулезной инфекцией, проводимые программы ЭКО с учетом сдвига дня «окна» имплантации позволяет резко повысить ее эффективность. **Экономическая эффективность:** расширенный подход позволил сэкономить на программах ЭКО до 17 миллионов сумов на пациентке: стоимость первичной программы ЭКО в среднем составляет 30 000 000 миллионов сумов, включая все обследования, в то время как при повторной процедуре ЭКО эта сумма составляет уже 47 миллионов сумов.

четвертая научная новизна: на основе научных разработок, включающих расширенный подход к ранней диагностике генитального туберкулеза, современных подходов к лечению и терапии «сопровождения» при подготовке к вспомогательным репродуктивным программам разработан программный менеджмент ведения пациенток с неудачными результатами ЭКО. Рекомендации по этому вопросу включены в содержание методической рекомендации «Алгоритм ведения, лечения и подготовки к программам вспомогательных репродуктивных технологий для больных туберкулезом половых органов», утвержденной Отделом координации научной деятельности РСНПМЦ ФиП № 6/1 от 12.02.2024. (заключение научно-технического совета при Минздраве от 26.05.2024 № 05/60). Настоящее предложение внедрено в деятельность межрайонного фтизиатрического диспансера № 3 г. Ташкента от 30.10.2023 г, приказом № 77 и внедрен в практику деятельности частной медицинской клиники «ЭРАМЕД-ЭКО» приказом № 20 от 30.10.2023 г. **Социальная эффективность:** ранняя диагностика генитального туберкулеза у женщин, вступивших в программу ЭКО, позволяет восстановить у них гормональный гомеостаз и резко сократить количество повторных неудачных программ ЭКО. **Экономическая эффективность:** расширенный подход позволил сэкономить на программах ЭКО до 17 миллионов сумов на пациентке: стоимость первичной программы ЭКО в среднем составляет 30 000 000 миллионов сумов, включая все обследования, в то время как при повторной процедуре ЭКО эта сумма составляет уже 47 миллионов сумов.

Использование рекомендованного алгоритма ведения пациенток с бесплодием, вызванного генитальным туберкулезом, привело к снижению практики повторного ЭКО на 50,5% (в 4,7 раз).

Апробация результатов исследования. Основные результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, 4 из них – журнальные статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 2 статьи в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность, востребованность и практическая значимость диссертации, сформулированы цель и задачи, определяющих объект и методы исследования, показано соответствие диссертационного исследования приоритетным направлениям развития науки и техники в Республике Узбекистан; изложены научная новизна результатов исследования и их научно-практическая значимость; обоснована достоверность полученных результатов; приведены сведения о внедрении в практику, об апробации и опубликованности результатов исследования, о структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Состояние репродуктивной функции женщин с туберкулезом половых органов (обзор литературы)»** представлен аналитический обзор литературы, в котором проанализированы современные представления об эпидемиологии и медико-социальной значимости генитального туберкулеза у женщин. Особое внимание уделено влиянию патогенеза генитального туберкулеза на результаты вспомогательных репродуктивных технологий.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала и методов исследования»** представлен дизайн исследования, отражающий методологические подходы и методы, обеспечивающие решение исследовательских задач в рамках поставленной цели исследования. Диссертационная работа выполнялась на базе Центра фтизиатрии и пульмонологии г. Ташкента и частной клиники «Медиофарм-ЭКО» в период 2017 - 2023 гг.

На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ 309 протоколов неудачных ЭКО. Для выявления факторов риска были отобраны 120 женщин с трубной формой бесплодия с двумя и более неудачными исходами ЭКО.

На втором этапе исследования 120 женщин с трубным бесплодием, имевшие повторные неудачные исходы ЭКО в анамнезе, были обследованы на наличие туберкулезной инфекции. Средний возраст всех обследованных женщин составил $31,2 \pm 3,5$ лет.

Третий этап работы заключался в разработке для пациенток с трубной формой бесплодия на фоне генитального туберкулеза алгоритма ведения, лечения и подготовки программ ЭКО. На данном этапе были сформированы 2 группы исследуемых: 1-я группа (основная) – 32 женщины с подтвержденным диагнозом генитального туберкулеза; 2-я группа (сравнения) – 88 женщин с исключенным диагнозом генитального туберкулеза.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили общеклинические, лабораторно-инструментальные, иммуногенетические и иммуноферментные, гистологические, морфологические методы исследования и методы лучевой визуализации.

Верификация диагноза генитального туберкулеза основывалась на:

тщательном сборе фтизиатрического анамнеза, который включал оценку информации о перенесенном заболевании в детстве, семейном фтизиатрическом анамнезе или контакте с туберкулезными больными; оценке клинического статуса и фертильности;

проведении исследований биологических секретов методом микроскопии с использованием люминесцентного бинокулярного микроскопа «Carl Zeiss», (Германия) с окрашиванием мазков по методу Циля-Нильсена (световая микроскопия) и флуоресцентного красителя (люминесцентная микроскопия);

молекулярно-генетических тестах выявления туберкулеза GeneXpert MTB/RIF, основанного на амплификации нуклеиновых кислот, ПЦР в реальном времени, которые позволяют обнаружить ДНК комплекса МБТ из образцов, как с положительным, так и с отрицательным результатом микроскопии;

полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием прибора Robot-GeneQ (QIAGEN GmbH, Германия) и автоматизированного модульного анализатора Freedom EVO 150/4 (Швейцария);

иммуннодиагностике – Диаскин-тест – для определения специфической сенсибилизации организма к *Mycobacterium tuberculosis* и определения активности туберкулезного процесса, согласно Приказу МЗ РУз №383 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Республике Узбекистан» от 24.10.2014. Результаты теста оценивались через 72 часа путем измерения размера папулы в мм. Папулы диаметром более 15-16 мм считались положительными.

Проведены специальные методы исследования в клинике «Mediofarm-ЭКО»:

гистеросальпингография (ГСГ) проводилась на рентгеновском аппарате «ТИТАН» (Корея). Исследование проводилось в первую фазу менструального цикла – 7-12-е дни от первого дня менструации. Для исследования использовались водорастворимые контрастные вещества («Триомбрат», «Урографин», «Омнипак»);

ультразвуковое исследование органов малого таза осуществлены на аппарате Mindray DSN 3 (производство Китай) с конвексными абдоминальными трансдьюссерами (3,5 МГц) и трансвагинальными трансдьюссерами (5–7,5 МГц);

гистероскопические диагностические процедуры проводились с использованием офисного гистероскопа «Carl Storz» (Германия). Использовался гистероскоп с наружным диаметром 4,5 мм с инструментальным каналом 5 Шр. Образцы эндометрия для гистологического исследования брали из нескольких участков эндометрия с 6-го по 22-й день менструального цикла;

гистологические исследования эндометрия проводили по стандартным методикам: фиксация формалином, спиртовая проводка, парафинирование, приготовление срезов толщиной 6-8 мкм и окрашивание гематоксилин-эозином.

Измерение концентраций ФСГ, ЛГ, пролактина, тиреотропного гормона, свободного тироксина, эстрадиола, свободного тестостерона и прогестерона в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа на модульной платформе Cobas 6000 (Швейцария). Забор образцов крови для гормональных исследований проводился утром натощак с учетом фазы менструального цикла (со 2-3-го по 7-9-й день менструального цикла).

Методологические подходы использования этиотропной и «таргетной» терапии:

специфическая терапия назначалась на основании диагностированной лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам методами GeneXpert MBT/RIF и бактериального посева согласно приложения 11 к приказу Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Республике Узбекистан» №383 от 24.10.2014 г. и «Национального клинического протокола по ведению и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых» от 14.02.2020 г.

Всем пациенткам, учитывая дисбаланс стероидных гормонов, к основному противотуберкулезному лечению добавляли трансдермальные формы натуральных эстрогенов (17-β эстрадиол валерат) в первой фазе и микронизированные прогестероны (интравагинально) во второй фазе менструального цикла. Препараты назначались циклично, длительностью от 3 до 6 месяцев, в зависимости от скорости восстановления менструального цикла. Включение тиреотропных препаратов проводилось вне фазы менструального цикла, под контролем ТТГ и Ат-ТПО.

Подготовка к программам ЭКО проводилась по протоколу стимуляции и овуляции препаратами агонистов гонадотропин релизинг гормонов. Программы переноса свежих или размороженных эмбрионов проводились с использованием модифицированных протоколов заместительной гормональной терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере Pentium-IV с использованием программы и библиотекой статистических функций, разработанной в пакете EXCEL. Различия в средние величины считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. В исследовании использован метод логической регрессии и стандартизированной оценки коэффициента регрессии. Относительный вклад отдельных предикторов выражался в виде χ^2 Вальда (Wald Chi-Square) и стандартизированной оценки коэффициента регрессии.

В третьей главе диссертации **«Ранняя диагностика генитального туберкулеза у женщин с неоднократными неудачными исходами ЭКО в анамнезе»** дана оценка значимости диагностических подходов в выявлении генитального туберкулеза у женщин с фактором трубного бесплодия и его влияние на результативность ЭКО.

Учитывая, что туберкулезное поражение маточных труб является ведущей причиной случаев трубного бесплодия, нами по результатам ретроспективного анализа 309 протоколов ЭКО было отобрано 120 женщин с

трубным фактором бесплодия двумя и более неудачных попыток ЭКО в анамнезе, которым проведен спектр бактериологического обследования для диагностики генитального туберкулеза.

В результате проведенного обследования было установлено, что частота «положительных» случаев бактериологического подтверждения туберкулеза составляла 8,3% при бактериоскопии отделяемого из половых путей и - 23,3% и 20,8% при молекулярно-генетических тестах GeneXpert и ПЦР соответственно (таблица 1).

Таблица 1

Частота выявления *M. tuberculosis* в биологических секретах у женщин с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе

Вид исследования, отделяемого из половых путей	Результаты исследования, n=120											
	Положительный		Отрицательный		Истинно +		Истинно -		Ложно +		Ложно -	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Бактериоскопия	10	8,3	110	91,7	10	8,3	88	73,3	0	0,0	22	18,3
GeneXpert	28	23,3	92	76,7	28	23,3	88	73,3	0	0,0	4	3,3
ПЦР	25	20,8	95	79,2	19	15,8	88	73,3	6	5,0	7	5,8

Из представленной таблицы 2 видно, что высокая диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность молекулярно-генетических тестов GeneXpert и ПЦР образцов отделяемого из половых путей, определяет высокую диагностическую ценность данных видов исследования в диагностике генитального туберкулеза у женщин с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе, составляющая 96,7% и 89,2% соответственно. Низкая выявляемость микобактерий туберкулеза и диагностическая чувствительность бактериоскопии (31,2%) обусловлена, возможно, эпизодичностью выделения микроорганизма и олигобациллярностью, что характерно для туберкулезного процесса внелегочной локализации.

Таблица 2

Чувствительность, специфичность и диагностическая ценность бактериологических исследований биосекретов отделяемого из половых путей

Вид исследования, отделяемого из половых путей	Диагностическая		
	чувствительность	специфичность	ценность
Бактериоскопия	31,2%	100%	81,7%
GeneXpert	87,5%	100%	96,7%
ПЦР	73,1%	93,6%	89,2%

Иммунодиагностика у женщин с трубным фактором бесплодия с двумя и более неудачными исходами ЭКО в анамнезе выявила у 14,2% (17 из 120 женщин) «положительный» результат Диаскин-теста. Уточнена диагностическая чувствительность, специфичность и ценность Диаскин-теста у женщин с трубным фактором бесплодия с двумя и более неудачных попыток ЭКО в анамнезе, составляющие соответственно 16,7%, 86,3% и 75,8%.

В результате комплексного обследования женщин с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе доказан генитальный туберкулез в 26,7% случаях (32 из 120).

Оценка клинико-фенотипических особенностей репродуктивного и фертильного статуса женщин с генитальным туберкулезом и повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе выявила специфичность характера клинических изменений, имеющих важную диагностическую ценность, выраженность нарушений гормонального профиля и глубину морфологических изменений структур эндометрия.

Как видно из представленных данных рисунка 1, подавляющее большинство женщин в группах исследования: основная группа (32 женщины с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе и генитальным туберкулезом) и группа сравнения (88 женщин также с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе без генитального туберкулеза) находились в активном репродуктивном возрасте. Хорошо известно, что репродуктивная функция женщин начинает постепенно снижаться после 30 лет, причем заметное снижение количества и качества яйцеклеток происходит после 35 лет. Средние возрастные показатели (33,4 и 30,5 лет) и количественный анализ (количество женщин старше 35 лет – основная группа – 25%, группа сравнения – 20,5%, $p > 0,05$) продемонстрировали тенденцию к большим возрастным различиям среди женщин основной группы, однако эти данные были менее достоверны.

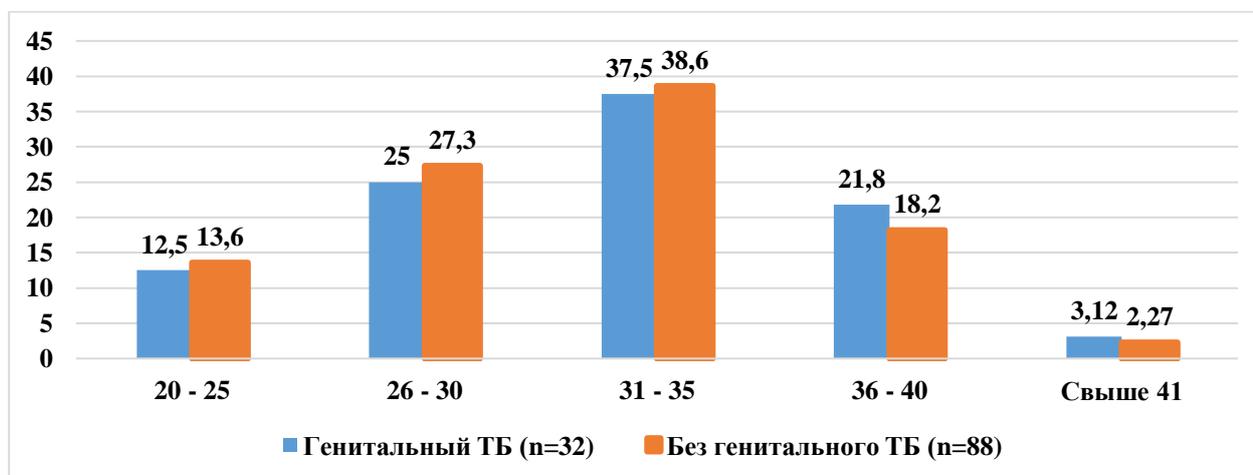


Рис. 1. Возрастной состав обследованных женщин

Определение «весовой значимости» факторов и выделение высоко значимых клинических, биологических, функциональных и морфологических маркеров последствия туберкулезной инфекции у женщин с трубным фактором бесплодия имеет важное практическое значение для прогноза результативности ЭКО.

Анализ клинических проявлений в когортах обследованных пациенток показал, что основными жалобами в анамнезе, выявленными у женщин с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе и генитальным туберкулезом и группы сравнения были: хроническая тазовая боль более 6 месяцев (71,9% и 36,4% соответственно, $p < 0,05$), альгоменорея (43,8% и 18,2% соответственно, $p < 0,05$) и общеинтоксикационные симптомы (18,8% и 1,1% соответственно, $p < 0,001$).

Обострения воспалительных заболеваний органов малого таза (три и более раз в год) в анамнезе имело место у 43,8% пациенток и статистически не различались между группами. У 28 (87,5%) пациенток с генитальным туберкулезом наблюдались аномальные меноррагии, в то время как нарушение менструального цикла в группе сравнения регистрировалось у 80 (90,9%) пациенток. Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи были характерны для 12,5% пациенток с генитальным туберкулезом по сравнению с 5,7% в группе сравнения, но разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Гипоменструальный синдром отмечался у 9,4% и 9,1% женщин в группе исследования соответственно.

Средний возраст наступления менархе составил $13,5 \pm 1,4$ года. Позднее наступление менархе (в возрасте 15 лет и старше) наблюдалось у 5 (15,6%) в основной группе и у 13 (14,8%) в группе сравнения, разница не была статистически значимой.

Детализация клинических проявлений среди женщин с фактором трубного бесплодия с оценкой риска наличия генитального туберкулеза представлена в таблице 3.

Таблица 3

Частота жалоб, предъявляемых женщинами с неудачными ЭКО в анамнезе

Симптомы и жалобы	Частота симптома при генитальном туберкулезе, n=32		Частота симптома без генитального туберкулеза, n=88		Достоверность данных, P	КР
	n	%	n	%		
Наличие болей внизу живота	14	43,8±6,1	34	38,6±4,3	>0,05	1,13
ВЗОМТ хроническое течение	13	40,6±5,8	30	34,1±4,2	>0,05	1,21
Аменорея вторичная	4	12,5±3,6	3	3,4±2,1	<0,05	4,33
Альгоменорея	14	43,8±6,1	16	18,2±3,6	<0,05	2,44
Диспареуния	7	21,9±6,5	8	9,1±2,3	<0,01	2,44
Субфебрильная температура тела	8	25,0±7,7	3	3,4±2,1	<0,001	8,33

Патологическая слабость, утомляемость, потливость	19	59,4±8,7	17	19,3±3,6	<0,01	3,11
Снижение массы тела	13	40,6±5,8	18	20,5±3,1	<0,05	1,95
Вздутие живота	7	21,9±6,5	11	12,5±2,9	>0,05	1,6
Увеличение паховых лимфатических узлов	6	18,8±3,9	6	6,8±2,0	<0,05	2,11

Результаты исследования показали, что женщины с трубным фактором бесплодия имеют прогноз вероятного риска генеза туберкулезной инфекции совокупностью явлений: субфебрильная температура (в 8,33 раза), вторичная аменорея (в 4,33 раза), патологическая слабость, утомляемость, потливость (в 3,11 раза), альгоменорея (в 2,44 раза), диспареуния (в 2,44 раза), увеличение паховых лимфатических узлов (в 2,11 раза) и снижение массы тела (в 1,95 раза), которые можно отнести к «большим симптомам» генитального туберкулеза.

При оценке характера бесплодия, было отмечено, что в основной группе преобладало первичное бесплодие ($p < 0,05$), также анамнестически бесплодие было более длительным свыше 5 лет ($p < 0,001$) (таблица 4).

Таблица 4

Частота и характер бесплодия среди женщин с неудачными исходами ЭКО в анамнезе

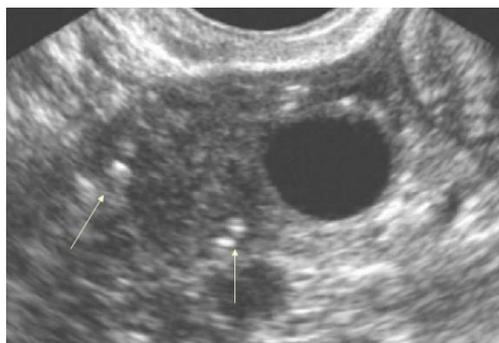
Тип бесплодия	Частота симптома при генитальном туберкулезе, n=32		Частота симптома без генитального туберкулеза, n=88		Достоверность данных, P
	n	%	n	%	
Первичное бесплодие	19	59,4±8,7	36	40,9±5,2	<0,05
Вторичное бесплодие	13	40,6±8,7	52	59,1±5,2	>0,05
Бесплодие свыше 5 лет	24	75,0±7,6	27	30,7±4,9	<0,001

Наблюдаемая продолжительность бесплодия составила 5,9±0,51 года в основной группе и 2,6±0,12 года в группе сравнения ($\chi^2=15,130$, $p=0,002$). Доля женщин, страдающих бесплодием более пяти лет, в основной группе составила 75,0%, в то время как в группе сравнения их было в 2,4 раза меньше.

Результатами ультразвукового исследования (УЗИ) в группе женщин с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе и генитальным туберкулезом преобладало наличие участков кальцинатов в миометрии и/или в яичниках (62,5%, $p < 0,001$), признаки воспалительных процессов (81,3%, $p < 0,01$) и гипоплазии эндометрия (21,9%, $p < 0,01$) (фото 1). Информативность УЗИ в комплексной диагностике генитального туберкулеза составила 78,1%.



Участки кальцинатов в эндометрии



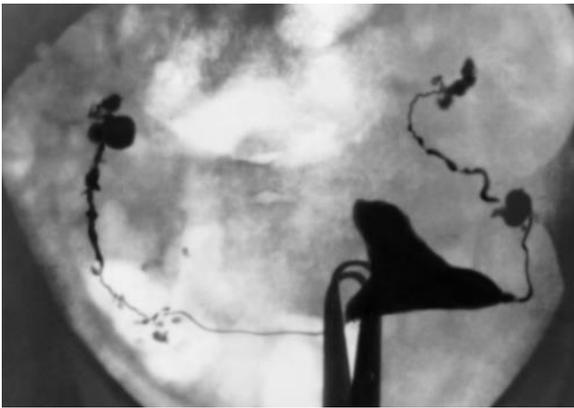
Участки кальцинатов в яичниках

Фото 1. УЗИ органов малого таза при генитальном туберкулезе у женщин с повторными неудачами ЭКО в анамнезе

При оценке результатов гистеросальпингограмм (ГСГ) в группе бесплодных пациенток с генитальным туберкулезом чаще выявлялись специфические симптомы такие как: симптом «чётков», ригидность труб, симптом «булавы» в 71,9% ($p < 0,001$), уменьшение объема полости матки (Т-образная матка) в 28,1%, ($p < 0,001$) (таблица 5; фото 2). Информативность ГСГ в комплексной диагностике ГТ составила 87,5%.

Таблица 5
Изменения гистеросальпингографии у женщин с неудачными исходами ЭКО различного генеза в анамнезе

Результаты	Частота встречаемости при генитальном туберкулезе, n=32		Частота встречаемости без генитального туберкулеза, n=88		Достоверность данных
	n	%	n	%	
Кальцинаты в брюшной полости	16	50,0±8,8	0,0	0,0±0,0	p < 0,001
Поражение маточных труб (специфические признаки)	23	71,9±7,9	0,0	0,0±0,0	p < 0,001
Синехии/уменьшение объема полости матки	9	28,1±7,9	1	1,1±1,1	p < 0,001
Односторонняя проходимость труб	1	3,2±4,7	6	6,8±5,2	p < 0,05



Ригидные трубы, симптом «булавы»



Участки кальцинатов в проекции яичников

Фото 2. Гистеросальпингографические особенности генитального туберкулеза у женщин с неоднократными неудачными исходами ЭКО в анамнезе

Результаты гистероскопического исследования полости матки представлены в таблице 6, где отмечено, что нормальная картина эндометрия встречалась у 12,5% бесплодных пациенток с генитальным туберкулезом, тогда как в группе сравнения этот показатель был достоверно выше в 5,8 раз ($p < 0,001$). Среди патологических нарушений в группе бесплодных пациенток с генитальным туберкулезом наиболее часто и с высокой достоверностью были диагностированы хронический эндометрит (21,9%); гиперплазия эндометрия различной степени (18,8%), истонченный эндометрий (15,6%), полипы эндометрия (9,4%), аденомиоз I степени (6,3%) и субмукозная миома матки II тип по FIGO (фото 3).

Специфичными и характерными проявлениями генитального туберкулеза при гистероскопии у женщин с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе является наличие синехий полости матки в 3,1% случаев (фото 4), деформация полости матки в виде уменьшения объема полости матки в 3,1% случаев и неполная перегородка полости матки (3,1%).

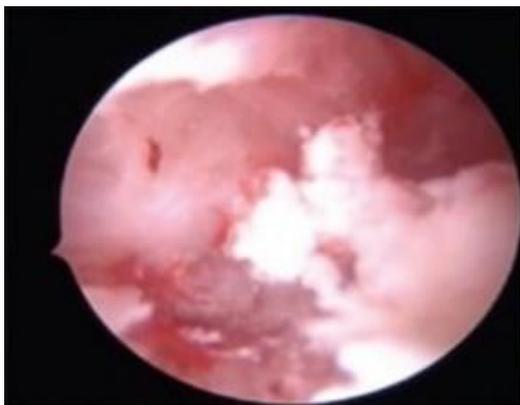


Фото 3. Гистероскопия: тонкий эндометрий



Фото 4. Гистероскопия: синехии полости матки

Таблица 6

Патологические гистероскопические проявления генитального туберкулеза у женщин с неоднократным ЭКО в анамнезе

Результаты гистероскопий	Частота встречаемости при генитальном туберкулезе, n=32		Частота встречаемости без генитального туберкулеза, n=88		Достоверность данных, Р	КР
	n	%	n	%		
Нормальная гистероскопическая картина	4	12,5±5,6	64	72,7±4,6	<0,001	0,17
Хронический эндометрит	7	21,9±4,2	8	9,1±3,4	<0,001	2,44
Полипы эндометрия	3	9,4±3,8	3	3,4±2,5	<0,05	3,0
Гиперплазия эндометрия различной степени	6	18,8±4,1	5	5,7±2,8	<0,01	3,17
Тонкий эндометрий	5	15,6±4,0	6	6,8±3,1	<0,05	2,28
Аденомиоз I степени	2	6,3±2,9	1	1,1±2,2	<0,001	6,0
Синехии полости матки	1	3,1±2,5	0	0,0±0,0	<0,01	
Уменьшение объема полости матки	1	3,1±2,5	0	0,0±0,0	<0,01	
Неполная перегородка	1	3,1±2,5	0	0,0±0,0	<0,01	
Субмукозная миома матки II тип по FIGO	2	6,3±2,9	1	1,1±2,2	<0,001	6,0

Данные гистероскопического исследования показали, что женщины с фактором трубного бесплодия имеют прогноз большего риска вероятности генеза туберкулезной инфекции по совокупности встречаемости: синехии полости матки, уменьшение объема полости матки, неполная перегородка, аденомиоз I степени (в 6,0 раза), субмукозная миома матки II тип по FIGO (в 6,0 раза), являющиеся «большими» гистероскопическими признаками генитального туберкулеза; гиперплазия эндометрия различной степени (в 3,17 раз), полипы эндометрия (в 3,0 раза), хронический эндометрит (в 2,44 раза) и тонкий эндометрий (в 2,18 раза), определяемыми «малыми» гистероскопическими признаками генитального туберкулеза.

Характерные морфологические признаки туберкулезного воспаления в эндометрии практически не обнаруживаются, так как эндометрий ежемесячно отторгается. Следовательно, отсутствие типичных гистопатологических признаков не обязательно исключает возможность туберкулезного поражения в соответствующих клинических условиях. При проведении гистологических исследований только в 6,2% (2 из 32) случаях

удалось обнаружить лимфоидные клетки Пирогова-Лангханса, которые доказывают наличие генитального туберкулеза (фото 5).

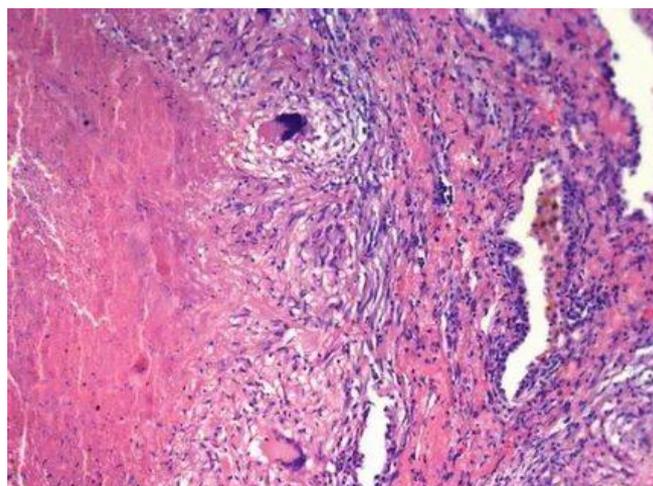
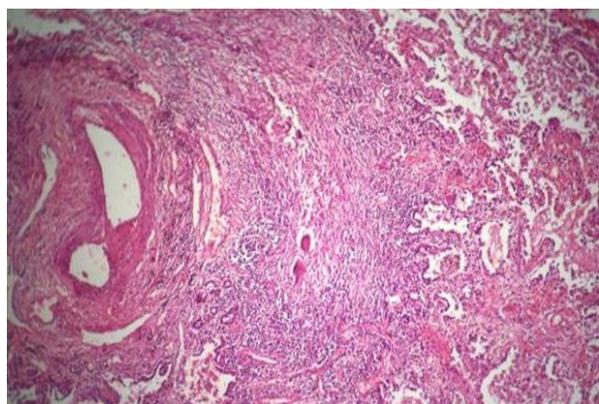


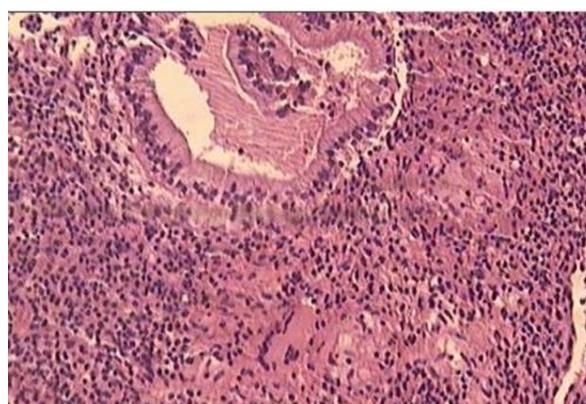
Фото 5. Гистологическая картина генитального туберкулеза: лимфоидные клетки Пирогова-Лангханса

При гистологическом исследовании хронический эндометрит в 21,9% случаев у женщин основной группы характеризовался наличием очаговой лимфоплазмочитарной инфильтрацией эндометрия, тогда как в группе сравнения верифицирована диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация эндометрия с перигландулярным и периваскулярным скоплением лимфоидных фолликулов, окруженных фибробластами в 9,1% случаев.

У 6 (18,8%) пациенток основной группы зарегистрирован очаговый склероз стромы и периваскулярный фиброз спиральных артерий (фото 6).



Начальные признаки формирования участков казеоза



Участок фиброза и кезеозного некроза в эндометрии

Фото 6. Гистологическая картина хронического эндометрита: очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация эндометрия

Изучение гормонального статуса у женщин с фактором трубного бесплодия с повторными неудачными попытками ЭКО в анамнезе выявил дисбаланс гормонального фона преимущественно у женщин с генитальным туберкулезом (табл. 7).

Таблица 7

Показатели гормонального фона у женщин с неудачными исходами ЭКО в анамнезе

Гормоны	ед изм.	Группа пациентов с генитальным туберкулезом, n=32	Группа пациентов без генитального туберкулеза, n=88	Нормальные показатели	Достоверность данных, P
ФСГ	mIU/ml	13,05±5,1	7,75±0,7	3,0 – 12,2	<0,01
ЛГ	mIU/ml	11,15±5,3	16,31±5,8	2,9 – 10,1	<0,05
АМГ	ng/ml	2,52±0,4	6,89±3,8	0,4 – 11,4	<0,001
ТТГ	mIU/ml	2,55±0,3	1,99±0,1	0,3 – 5,0	<0,001
Тестостерон	ng/ml	1,74±0,3	1,63±0,2	0 – 0,70	>0,05
Пролактин	ng/ml	67,16±21,6	73,15±14,8	9,7 – 29,2	<0,05
Ат-ТПО	нмоль/л	84,63±30,6	16,59±2,8	0,5 – 29,0	<0,001
17-ОН	ng/ml	0,83±0,04	1,66±0,1	0,3 – 2,06	<0,001
Эстрадиол	pg/ml	34,55±2,5	98,06±3,5	28-178	<0,01
Прогестерон	pg/ml	1,79±0,3	4,14±0,9	0,2 – 1,4	<0,001

Как видно из представленных данных, наличие туберкулезной инфекции вызывало дисбаланс уровней половых гормонов: в основной группе женщин с фактором трубного бесплодия с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе и генитального туберкулеза достоверно в 1,7 раза повышался уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), отвечающего за стимуляцию выработки эстрогена и прогестерона, снижался в 1,5 раза по сравнению с контролем ($p<0,05$), как и снижение в 2,7 раза уровня Антимюллеров гормона (АМГ), являющего точным маркером овариального резерва и отражающего репродуктивный потенциал женщины ($p<0,001$), и уровня пролактина в 1,1 раза по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Отмечено достоверное снижение в 2,3 раза уровня прогестерона и в 2,7 раз уровня эстрадиола группе женщин с трубным фактором бесплодия с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе и генитального туберкулеза по сравнению с контролем ($p<0,05$), а также выраженное двукратное снижение уровня 17-ОН-прогестерона (17-ОН), отвечающего за регуляцию половых функций и цикла менструаций.

Отмечены изменения гормональной регуляции функции щитовидной железы в группе женщин с фактором трубного бесплодия и повторными неудачными попытками ЭКО в анамнезе и генитального туберкулеза, которые характеризовались повышением в 1,3 раза уровня тиреотропного гормон (ТТГ) и 5-ти кратным повышением уровня антител к тиреопероксидазе (Ат-ТПО), достигнув среднего значения 84,63±30,6 МЕ/мл, что свидетельствует об аутоиммунной агрессии в отношении щитовидной железы и обосновывает обязательную гормональную коррекцию.

Нелинейный регрессионный анализ (логистическая регрессия) использовался для изучения связи между наличием или отсутствием генитального туберкулеза и был использован для прогнозирования вероятности того, что женщина с повторными неудачными попытками ЭКО в анамнезе будет принадлежать к группе пациенток с генитальным туберкулезом или группе пациенток без генитального туберкулеза.

На первом этапе нами была создана модель логистической регрессии I варианта (здоровые), основанная на клинико-anamнестических данных:

$$\beta = -0,91 + 1,5xZ1 - 1,0xZ2 - 0,7xZ3 + 0,4xZ4 - 0,1xZ5 + 1,3xZ6 + 1,7xZ7$$

Критерий $\chi^2 = 32,934$; $p=0,0003$

где 0,91 – свободный член.

В данной модели распределение предикторов по значимости произошло следующим образом:

Z1	субфебрилитет	1,51
Z2	длительные воспалительные заболевания органов малого таза	0,78
Z3	утомляемость	0,84
Z4	социальная группа «домохозяйки»	2,13
Z5	контакт с больным туберкулезом	0,69
Z6	положительные иммунологические пробы	0,86
Z7	наличие перенесенного туберкулеза в анамнезе	0,91

Уровень диагностической значимости модели составляет 80%.

Таким образом, в данной модели вероятности прогноза генитального туберкулеза у женщин с повторными неудачными исходами ВРТ в анамнезе наиболее значимыми являются социальный статус «домохозяйки», субфебрилитет, наличие в анамнезе перенесенного туберкулеза и положительного иммунологического теста.

Создана модель логистической регрессии II варианта (прогноз репродуктивных нарушений), включающая лабораторные и рентгенологические показатели, определила вероятность диагностики в 90%.

Выражение для вычисления показателя экспоненты для уравнения регрессии представлено ниже:

$$\beta = -1,6 - 6,2xX1 + 8xX2 - 2,4xX3 + 4,3xX4 - 0,04xX5 - 0,07xX6 - 0,06xX7 - 3,19xX8$$

$\chi^2 = 53,832$; $p=0,00000$

где 1,6 – свободный член;

X1	Гистологическое исследование биопсии из эндометрия	0 норма	1 очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация
X2	ПЦР	0 норма	1 положительно
X3	GeneXpert	0 отрицательно	1 положительно
X4	Диаскин-тест	0 отрицательно	1 положительно
X5	Тестостерон	0 норма	1 выше нормативных показателей
X6	Эстрадиол	0 норма	1 ниже нормативных показателей
X7	Прогестерон	0 норма	1 ниже нормативных показателей
X8	Деформация маточных труб по типу «бус»	0 нет	1 маточные трубы по типу «бус»

Значение «р» вычисляется как сумма произведений коэффициентов на значения соответствующих признаков. Вероятность отнесения обследуемой к первой градации признака (в данном случае к группе женщин без признаков урогенитального туберкулеза) или «PRED1» вычисляется по формуле: $PRED1 = (EXP(P)/(1+EXP(P)))$,

Вероятность ее отнесения ко второй градации (группа женщин без признаков генитального туберкулеза) вычисляется: $PRED2 = 1 - PRED1$

Когда вероятность P1 более 0,5, обследуемый относится к первой градации (в данном случае - к группе женщин без признаков генитального туберкулеза).

Таким образом, показатели GeneXpert, ПЦР, характерные деформации маточных труб, а также снижение уровня прогестерона, эстрадиола и повышение тестостерона в сыворотке крови оказались значимыми в данной математической модели для диагностики генитального туберкулеза у женщин с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе.

Необходимо отметить, что использование уравнений логистической регрессии позволяет отнести обследованных пациенток с повторными неудачными исходами ЭКО в анамнезе к группам пациенток с генитальным туберкулезом и без него, а также помогает сформировать группы риска по развитию этого заболевания на этапе доклинического прогнозирования генитального туберкулеза.

В четвертой главе **«Алгоритм ведения, лечения и подготовки программ вспомогательных репродуктивных технологий для больных генитальным туберкулезом»** представлен алгоритм ведения, лечения и подготовки программ ЭКО для пациенток с генитальным туберкулезом с отражением данных их эффективности.

Маршрутизация и объем необходимых медицинских услуг для пациенток с генитальным туберкулезом представлен на рисунке 2.

Все пациентки с установленным диагнозом генитального туберкулеза были направлены во фтизиатрические диспансера по месту жительства для получения противотуберкулезной терапии, которая назначалась на основании диагностированной лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам методами Xpert MTB/Rif, HAIN-test и MGIT. Пациентам с лекарственно-чувствительным туберкулезом и с отрицательными результатами на чувствительность назначалась следующая стандартная схема лечения: 2 месяца $H_{75}R_{150}Z_{400}E_{275}$ /4 месяца $H_{75}R_{150}$

Учитывая дисбаланс стероидных гормонов, к основному противотуберкулезному лечению добавляли натуральные трансдермальные формы натуральных эстрогенов (17-β эстрадиол валерат) в первую фазу менструального цикла и микронизированные прогестероны (интравагинально) во второй фазе менструального цикла. Включение тиреотропных препаратов проводилось вне фазы менструального цикла в режиме титрования доз от 150 до 25 мг под контролем ТТГ и Ат-ТПО.

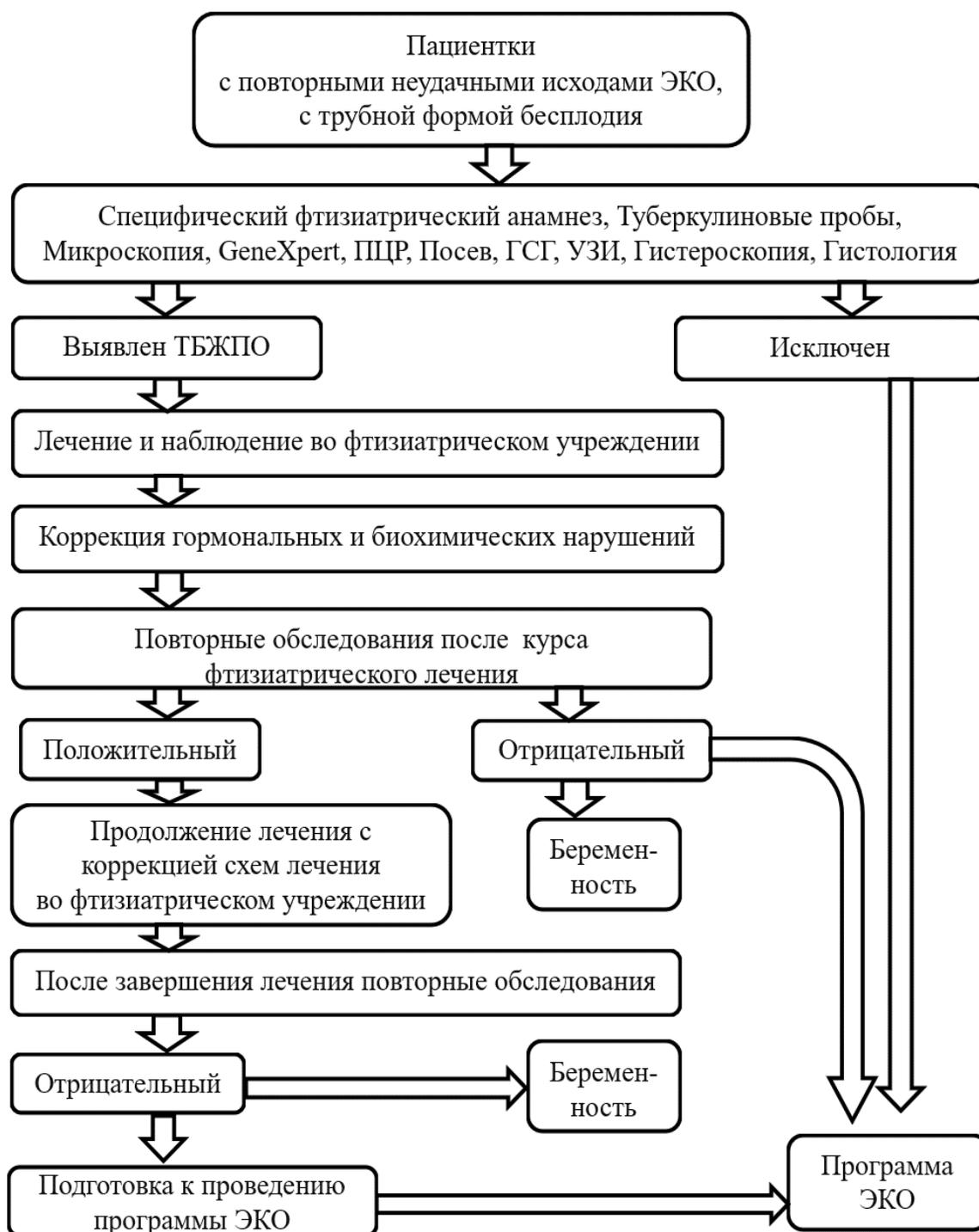


Рис. 2. Алгоритм диагностики и ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом

Оценка эффективности комплексной программы лечения генитального туберкулеза представлена в таблице 8.

По завершению курса этиотропного лечения у подавляющего большинства пациенток отмечено улучшение основных показателей клинико-лабораторных тестов и самочувствия пациентки, а также нормализации менструального цикла, исчезновении субъективных

ощущений таких как предменструальные боли, наличие постоянного отделяемого из половых путей, диспареунии.

Таблица 8

Оценка эффективности комплексной программы лечения туберкулеза и «таргетного» сопровождения

Симптомы и жалобы	Частота встречаемости симптомов при генитальном туберкулезе				P
	До лечения, n=32		После 6-ти месяцев лечения, n=32		
	n	%	n	%	
Наличие болей внизу живота	14	43,8±6,1	4	12,5±5,5	<0,01
Аменорея	4	12,5±3,6	1	3,1±3,1	<0,01
Альгоменорея	14	43,8±6,1	3	9,4±5,2	<0,01
Диспареуния	7	21,9±6,5	1	3,1±3,1	<0,01
Субфебрильная температура тела	8	25,0±7,7	3	9,4±5,2	<0,01
Патологическая слабость, утомляемость, потливость	19	59,4±8,7	3	9,4±5,2	<0,01
Снижение массы тела	13	40,6±5,8	1	3,1±3,1	<0,01
Увеличение паховых лимфатических узлов	6	18,8±3,9	1	3,1±3,1	<0,01
Снижение уровня ЛГ	30	93,8±2,3	2	3,1±3,1	<0,01
Снижение уровня АМГ	30	93,8±2,3	1	3,1±3,1	<0,01
Снижение уровня 17-ОН	29	90,6±5,2	2	3,1±3,1	<0,01
Снижение уровня Эстрадиол	31	96,9±3,1	2	3,1±3,1	<0,01
Снижение уровня Прогестерон	31	96,9±3,1	2	3,1±3,1	<0,01

После проведенной предложенной комплексной терапии наступление беременности отмечено у 1 женщины (3,1%) через 6 месяцев после завершения курса специфического лечения генитального туберкулеза, то есть наблюдалось восстановление фертильной функции женщины.

Согласие на проведение повторных программ ЭКО дали 29 пациенток из 31 женщины с трубной формой бесплодия с неудачными ЭКО в анамнезе, прошедших курс комплексного лечения туберкулеза, что составило 93,5%, и 42 пациентки из 88 женщин с трубной формой бесплодия с неудачными ЭКО в анамнезе (группа сравнения).

Подготовка к программам ЭКО проводилась с назначением протокола стимуляции и овуляции препаратами агонистов гонадотропин релизинг гормонов, где суточная доза гонадотропинов составляла от 225-300 МЕ с использованием рекомбинантных фолликуло-стимулирующего гормона (р-ФСГ) и высокоочищенных мочевых менопаузальных гонадотропинов (во-чМГ).

Метод оплодотворения клеток проводился с помощью интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов в яйцеклетку ИКСИ.

Программы переноса свежих или размороженных эмбрионов проводились с использованием модифицированных протоколов

заместительной гормональной терапии с переносом эмбрионов на 6-7-е сутки от начала добавления прогестеронов или со дня назначения триггера овуляции хорионического гонадотропина. Поддержка посттрансферного периода осуществляли микронизированным прогестероном длительностью до 15-18 дней, в случае наступления беременности – до 12-16 недель беременности.

Оценка эффективности программ ЭКО, основанная на развитии клинической беременности вследствие процедуры переноса размороженных эмбрионов в модифицированном цикле, представлена в таблице 9.

Таблица 9

Эффективность программ ЭКО

Когорта пациентов	Эффективность программ ЭКО		
	клиническая беременность		
	наступление	продолгование	потеря
женщины с трубной формой бесплодия с неудачными ЭКО в анамнезе, пролеченные от туберкулезной инфекции, n=29	20 (69,0±8,7)	15 (51,7±9,4)	5 (17,2±7,1)
женщины с трубной формой бесплодия с неудачными ЭКО в анамнезе, n=42	15 (35,7±7,4)	15 (35,7±7,4)	27 (64,3±7,4)
p	<0,01	>0,05	<0,01

Клиническая беременность вследствие процедуры переноса размороженных эмбрионов в модифицированном цикле отмечалась у 69,0% пациенток с трубной формой бесплодия с неудачными ЭКО в анамнезе, пролеченных от туберкулезной инфекции, что 1,9 раза выше по сравнению группы женщин с трубной формой бесплодия с неудачными ЭКО в анамнезе.

У 17,2% (5) женщин после переноса эмбриона через 10-12 дней регистрировался положительный результат по экспресс тесту на беременность и повышение ХГЧ более 30 мл/л, что характеризовало состояние «биохимической» беременности и через 5 дней у них отмечалось начало менструационного цикла. Неблагоприятные исходы ЭКО отмечались у 5 женщин с трубной формой бесплодия с неудачными ЭКО в анамнезе, пролеченных от туберкулезной инфекции, что составило 17,2% и в 64,3% случаев среди женщин с трубной формой бесплодия с неудачными ЭКО в анамнезе (группа сравнения).

Таким образом, применение разработанного алгоритма диагностики и ведения пациенток с трубной формой бесплодия, ассоциированным с генитальным туберкулезом, снижает частоту повторных ВРТ на 47,1% (в 3,7 раз).

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Влияние туберкулезной инфекции на исходы вспомогательных репродуктивных технологий, и разработка программного менеджмента ведения пациенток» представлены следующие выводы:

1. Установлено, что у 26,7% женщин с трубным фактором бесплодия с неоднократными неудачными исходами ЭКО в анамнезе причиной является генитальный туберкулез, в диагностике которого определена высокая чувствительность, специфичность и ценность молекулярно-генетических тестов GeneXpert (87,5%, 100% и 96,7%) и ПЦР (73,1%, 93,6% и 89,2%) отделяемых из половых путей, в том числе и менструальных.

2. Выделены фенотипические предикторы, ассоциированные с высоким риском наличия генитального туберкулеза у женщин с неоднократными неудачными ЭКО в анамнезе, которые повышают прогноз выявления туберкулезной инфекции при субфебрильной температуре (в 8,33 раза), вторичной аменореи (в 4,33 раза), патологической слабости, утомляемости, потливости (в 3,11 раза), альгоменореи (в 2,44 раза), диспареунии (в 2,44 раза), увеличении паховых лимфатических узлов (в 2,11 раза) и снижении массы тела (в 1,95 раза), которые можно отнести к «большим клиническим симптомам» генитального туберкулеза.

3. Доказано, что туберкулезная инфекция вызывает выраженный дисбаланс гормонального фона со снижением в 2,3 раза уровня прогестерона, в 2,7 раза – эстрадиола и антимюллеров гормона и в 2 раза уровня 17-ОН-прогестерона и повышением в 1,3 раза тестостерона, определяя степень и глубину фертильных нарушений и репродуктивных функций в последствии заболевания, а также характеризуется глубокими изменениями морфологии эндометрия в виде задержки формирования и роста железистых структур, способствуя сдвигу окна имплантации, что в совокупности определяет биомаркеры и патогенетические механизмы неуспешности проводимых лечебных процедур экстракорпорального оплодотворения.

4. Доказана медико-социальная значимость комплексного этиотропного специфического лечения и патогенетически обоснованной «сопроводительной» терапии в виде эстрадиола и приема тиреотропных препаратов, позволившая восстанавливать фертильную функцию женщин, что подтверждалось в 3,1% случаев наступлением беременности у женщин с трубным фактором бесплодия женщин с неоднократными неудачными ЭКО в анамнезе.

5. Разработанная программа ведения женщин с повторными неудачными исходами ЭКО, включающая расширенный подход к ранней диагностике генитального туберкулеза на основе разработанных моделей регрессионного анализа и персонализированная тактика комплексного этиотропного специфического лечения с патогенетически обоснованной терапией «сопровождения», направленная на восстановление фертильных функций, представляет основу при подготовке к вспомогательным

репродуктивным программам, повышает вероятность наступления клинической беременности на 33,3% (в 1,9 раз) и снижает частоту повторных вспомогательных репродуктивных технологий на 47,1% (в 3,7 раза).

**ONE-TIME SCIENTIFIC ADVICE DSc.04/01.04.2023.Tib.160.01 ON
AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER FOR
PHTYZIOLOGY AND PULMONOLOGY named after ACADEMICIAN**

SH.A. ALIMOV

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL
CENTER FOR PHTYZIOLOGY AND PULMONOLOGY named after
ACADEMICIAN SH.A. ALIMOV**

YULDASHEV MARUFDJON ABIDOVICH

**THE IMPACT OF TUBERCULOSIS INFECTION ON THE OUTCOMES
OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES AND THE
DEVELOPMENT OF A MANAGEMENT PROGRAM FOR PATIENT
CARE**

**14.00.26 – Phthisiology
14.00.01 – Obstetrics and Gynecology**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT 2024

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2024.1.PhD/Tib4331.

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthysiology and Pulmonology named after Academician Sh.A. Alimov.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the webpage of the Scientific Council (www.tipme.uz) and on the information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific Supervisors:

Parpiyeva Nargiza Nusratovna,
Doctor of Medical Sciences

Zufarova Shakhnoza Alimdzhonovna,
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official Opponents:

Faizullayeva Dilfuza Bakhodirovna,
Doctor of Medical Sciences

Lokshin Vyacheslav Notanovich,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

Leading Organization:

Samarkand State Medical University

The defense of the dissertation will take place on “_____” _____ 2024 at _____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/01.04.2023.Tib.160.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthysiology and Pulmonology named after Academician Sh. Alimov (Address: 100086, Tashkent, Shaykhontokhur District, Majlisi Street, Building 1), Tel/Fax: +998 71-278-04-70, +998 71-278-15-28; e-mail: tbcenter.uz@mail.ru.

The dissertation can be reviewed in the library of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthysiology and Pulmonology named after Academician Sh. Alimov (registered under No. ____). Address: 100086, Tashkent, Shaykhontokhur District, Majlisi Street, Building 1), Tel/Fax: +998 71-278-04-70.

The abstract of the dissertation was sent out on “_____” _____ 2024.

(Distribution protocol register No. _____ of _____ 2024).

A.S. Sadikov

Chairman of the One-time Scientific Advice for the Award of
Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

E.A. Abduganiyeva

Scientific Secretary of the One-time Scientific Advice for the Award
of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences

S.N. Sultanov

Chairman of the Scientific Seminar at the One-time Scientific Advice
for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences,
Professor

INTRODUCTION (Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD) Dissertation)

The aim of the research was to examine the impact of tuberculosis infection on the outcomes of assisted reproductive technologies (ART) and to develop a management program for patient care.

Research Objectives:

1. To study the frequency of genital tuberculosis among cases of unsuccessful outcomes of in vitro fertilization (IVF) and evaluate the most appropriate methods for detecting this pathology;
2. To assess the morphological manifestations of genital tuberculosis in women with a history of adverse IVF outcomes;
3. To examine the hormonal profile of patients with genital tuberculosis;
4. To develop a method for the early diagnosis of genital tuberculosis in women with a history of multiple unsuccessful IVF outcomes;
5. To develop a management algorithm for the treatment and preparation of patients with genital tuberculosis for assisted reproductive programs.

Object of the Study: the analysis included 309 ambulatory cards of patients who visited the “Mediofarm-IVF” private clinic from 2017 to 2023 for infertility of various origins and with a history of unsuccessful IVF outcomes, and 120 women with tubal factor infertility and multiple unsuccessful IVF attempts.

Subject of the Study: the study focused on samples from the reproductive tract, including cervical mucus, menstrual blood, endometrial aspirates, uterine cavity washings; venous blood and serum; endometrial biopsies.

Research Methods: the study utilized a range of standard clinical, laboratory, molecular-genetic, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), instrumental, histological, morphological, and radiological imaging methods, along with statistical analysis methods including logistic regression and standardized regression coefficient assessment. The specificity and diagnostic significance of the studies were determined by the phases of the menstrual cycle.

Scientific Novelty of the Study:

1. This study has established that in 26.7% of cases, tuberculosis infection is a causative factor for repeated unsuccessful IVF outcomes in women;
2. The study has demonstrated the high diagnostic sensitivity, specificity, and overall value of immunogenetic methods, specifically GeneXpert and PCR, for detecting tuberculosis in reproductive tract samples, including menstrual blood, in women with a history of multiple unsuccessful IVF attempts;
3. The research has identified significant predictors of unsuccessful IVF outcomes in the context of tuberculosis infection. These include marked hormonal disruptions, such as reduced levels of estradiol and progesterone, and profound morphological changes in the endometrium, such as delayed formation and growth of glandular structures, which lead to a shift in the implantation window;
4. The study has developed a comprehensive management program for patients with repeated unsuccessful IVF outcomes. This program includes an enhanced approach to the early diagnosis of genital tuberculosis using regression

analysis models, as well as tailored treatment and supportive therapy protocols to optimize the preparation for assisted reproductive technologies.

Practical outcomes of the study are as follows:

1. A regression model has been developed to predict the risk of genital tuberculosis in women with tubal infertility and multiple unsuccessful IVF outcomes.

2. A comprehensive approach and program have been developed for genital tuberculosis diagnosing in women with tubal infertility and multiple unsuccessful IVF outcomes in their anamnesis.

3. The most sensitive and highly informative diagnostic methods for tuberculosis infection have been proposed to be included in the mandatory examination package for women with repeated unsuccessful IVF outcomes.

4. A comprehensive approach to treatment and supportive therapy has been developed for preparing patients with tubal infertility and genital tuberculosis for IVF programs.

The reliability of the research results is confirmed by the theoretical approach and methods used in the study, which align the obtained data with the object, subject, and purpose of the research. This ensures their representativeness, generalizability, and irrefutability. The reliability is further supported by methodological accuracy, demonstrated by the sufficient number of patients included in the study, the use of specially developed questionnaires supplemented by clinical, hormonal, immunological, instrumental, and statistical methods, the comparison of the obtained results with those of international and national studies, and the validation of the findings and results by relevant authorities.

Scientific and Practical Significance of the Research Results.

The scientific significance of the results lies in the expansion of theoretical knowledge regarding the genesis of infertility as a consequence of genital tuberculosis. This condition is accompanied by profound pathogenetic disturbances in fertility and reproductive functions, particularly affecting hormonal regulation and endometrial morphology.

The practical significance of the study is demonstrated through the improvement of patient management approaches for those with genital tuberculosis and a history of repeated unsuccessful IVF outcomes. This is based on the development of comprehensive diagnostic programs for reproductive disorders, treatment, and supportive therapy for patients with tubal factor infertility and genital tuberculosis preparing for IVF programs. These improvements have reduced the financial burden on patients by 6.3 million UZS or 4.7 times.

Validation of Research Results. The main results of this study were discussed at two international and three national scientific-practical conferences.

Publication of Research Results. Thirteen scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including four journal articles in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing main scientific results of dissertations, with two articles in national journals and two in international journals.

Structure and Volume of the Dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, and a list of references. The total volume of the dissertation is 117 pages.

NASHR ETILGAN ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I bo'lim (I часть;I part)

1. Yuldashev M.A., Parpiyeva N.N., Zufarova Sh.A. «Genital'niy tuberkulyoz kak faktor narusheniya reproduktivnoy funktsii u jenshin //TIBBIYOTDA YANGI KUN Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal. -2020. – 4(34). – С. – (14.00.00; №22)
2. Parpiyeva N.N., Zufarova Sh.A., Yuldashev M.A. Assessment of the hormonal status of women with failed outcomes of associate reproductive technologies in the history during the background of a latent form of genital tuberculosis //European Journal of Molecular medicine. – 2024. – vol.4. – N1. – P. 46-50
3. Parpieva N.N., Zufarova Sh.A., Yuldashev M.A. Medical and biological risk factors for reproductive disorders Associated with genital tuberculosis //Uzbek medical journal. – 2024. – Vol.5, issue1. – P. 46-50 (14.00.00; UIF 2023 = 8.021)
4. Parpieva N.N., Zufarova Sh.A., Yuldashev M.A. Frequency of genital tuberculosis among women with a history of repeated failure outcomes of assisted reproductive technologies and their management tactics //Evrozaziyatskiy vestnik pediatrii. – Tashkent-Sankt-Peterburg. – 2024. - №1(19). – 25-32. (14.00.00; Protokol VAK Respubliki Uzbekistan №286/7 ot 30 avgust 2019 goda)
5. Yuldashev M.A., Parpiyeva N.N., Zufarova Sh.A. Defitsit vitamina D kak odin iz faktorov neodnokratnix neudachnix ishodov program VRT e patsientok s tuberkulyozom polovix organov //TIBBIYOTDA YANGI KUN Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal. – 2021. - 3 (35/1) 2021. – С. 418. – (14.00.00; №22)
6. Yuldashev M.A., Parpiyeva N.N., Zufarova Sh. A. Rol' gisteroskopii v diagnostike tuberkulyoza u patsientok s neudachnimi ishodami VRT //VESTNIK Assotsiatsii pul'monologov Tsentral'noy Azii, 2021. – vipusk 20 (№3-4).- С.
7. Parpieva N.N., Zufarova Sh.A., Yuldashev M.A. Chastota vstrechaemosti genital'nogo tuberkulyoza sredi jenshin s neodnokratnimi neudachnimi ishodami program vspomogatel'nix reproduktivnix texnologiy v anamneze //International journal of conference series on education and social sciences. - Bursa, Turkey, 2024. – vol.4. – N1. - P.51
8. Parpieva N.N., Zufarova Sh.A., Yuldashev M.A. Osobennosti gormonalnogo statusa u jenshin s genitalnim tuberkulyozom na fone neudachnix ishodov EKO v anamneze //Multidiscipline Proceedings of digital fashion conference. – Корея, - 2024. – vol.4. – N1. - P.40

II bo'lim (II часть; II part)

9. Parpieva N.N., Zufarova Sh.A., Yuldashev M.A. Increasing the effectiveness of infertility treatment with repeated art failures in women with latent genital tuberculosis // Practice Oriented Science: UAE – Russia – India» - Dubai. – 2024. – P. 2002-2005
10. Parpieva N.N., Zufarova Sh.A., Yuldashev M.A. Xarakteristika gormonal'nogo statusa u jenshin s genitalnim tuberkulyozom na fone neudachnix isxodov vcpomogatelnix reproduktivnix texnologiy v anamneze //61-ya Respublikanskaya mnogoprofilnaya onlayn-distantsionnaya seriya konferentsiy na temu «Noviy Uzbekistan: nauchnie issledovaniya». – Tashkent, 2024. – C.128-130
11. Parpieva N.N., Zufarova Sh.A., Yuldashev M.A. Sposob ranney diyagnostiki genitalnoo tuberkulyoza u jenshin s neodnokratnimi neudachnimi isxodami VRT v anamneze: uslubiy qo'llanma. – Tashkent, 2023. – 27 c.
12. Parpieva N.N., Zufarova Sh.A., Yuldashev M.A. Algorim vedeniya, lecheniya I podgotovki k programmam VRT dlya bolnix genitalnim tuberkulozom: uslubiy qo'llanma. – Tashkent, 2023. – 19 c.
13. Yuldashev M.A., Parpieva N.N., Zufarova Sh.A. Genitalniy tuberkulyoz kak factor riska neudachnix isxodov EKO: rezultati retrospektivnogo analiza //Nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mejdunarodnim uchastiyem, posvyashennaya pamyati professora A.A. Kadirovoy. – Tashkent, 2024. – C. 221-223

Avtoreferat “_____”jurnali
tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: _____ 2024 года
Объем – 3,3 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 4250-2024. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru