

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

НУРХАНОВА НИЛУФАР ОДИЛ КИЗИ

**ПЕРИМЕНОПАУЗАЛ ДАВРДАГИ АЁЛЛАРДА ЭНДОМЕТРИЙ
ГИПЕРПЛАЗИЯСИНИ БАШОРАТЛАШ ВА ДАВОЛАШ
МЕЗОНЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Бухоро – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of abstract of dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD)

Нурханова Нилуфар Одил кизи

Перименопаузал даврдаги аёлларда эндометрий гиперплазиясини

башоратлаш ва даволаш мезонларини такомиллаштириш3

Нурханова Нилуфар Одил кизи

Прогнозирования и оптимизации тактики ведения женщин с гиперплазией

эндометрия в перименопаузальном периоде25

Nurkhanova Nilufar Odil kizi

Prognosis and optimization of management tactics for women with endometrial

hyperplasia in the perimenopausal period47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....51

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

НУРХАНОВА НИЛУФАР ОДИЛ КИЗИ

**ПЕРИМЕНОПАУЗАЛ ДАВРДАГИ АЁЛЛАРДА ЭНДОМЕТРИЙ
ГИПЕРПЛАЗИЯСИНИ БАШОРАТЛАШ ВА ДАВОЛАШ
МЕЗОНЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Бухоро – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим фан ва инновациялар Вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.3.PhD/Tib2997 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Туксанова Дилбар Исмаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каримова Нилуфар Набижановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Иванова Оксана Юрьевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/.30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23 уй. Тел./факс: +99865 223-00-50; Веб-саҳифа: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23 уй. Тел./факс: +99865 223-00-50; Веб-саҳифа: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ кунни тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Д.Т. Ходжиева

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

Н.Ш.Ахмедова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

Г.А. Ихтиярова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда перименопаузал даврдаги аёллар орасида аномал қон кетишларининг кўпайиб бориши тиббий муаммо билан бир қаторда ижтимоий муаммога ҳам айланиб бормоқда, жумладан, аномал қон кетишларининг асосий сабаби булган эндометрий гиперплазиясининг мураккаб ва энг оғир асоратларидан бири эндометрий саратони ҳисобланиб, сўнги ўн йил ичида соғлиқни сақлашнинг ўрганилиши керак бўлган устувор йўналишига айланди. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) ва Халқаро акушерлик ва гинекология федерацияси (FIGO) маълумотларига кўра, эндометрий саратони перименопаузал ёшдаги аёллар ўлимининг сабаблари орасида сут бези саратонидан кейин иккинчи ўринни эгалламоқда. Бу эса ўз негизида эндометрий гиперпластик жараёнлари ривожланишини эрта ташхислаш, оқибатларини башоратлаш ва даволаш меъзонларини такомиллаштиришни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида перименопауза ёшидаги аёлларда эндометрий гиперпластик жараёнларини ташхислашда иммунологик, биокимёвий, иммугистокимёвий ва генетик маркёрларнинг роли ва эндометрий атипик жараёнларини камайтиришга қаратилган чора-тадбирларнинг самарадорлигини ошириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар ишлари амалга оширилмоқда. Аммо, «...дунё бўйлаб янги, замонавий ташхислаш, профилактика ва даволаш усулларининг ривожланишига қарамасдан, эндометрий саратони билан касалланиш ҳолатларининг мунтазам ўсиш тенденцияси сақланиб қолмоқда...»¹. Статистик маълумотларга кўра, 2020 йилдан 2023 йилгача бўлган даврда эндометрий саратонининг ўсиши касалланиш бўйича тахминан 20%, ўлим даражаси эса 30% дан ортиқни ташкил этди. Россия Федерацияси ҳам четда қолмади ва 10 йил давомида эндометрий саратони билан касалланиш 100000 аҳолига 119,9 дан 175,5 гача ошди.

Мамлакатимизда аҳолига ихтисослаштирилган тиббий хизматлар кўрсатиш самарадорлигини ошириш ва уларни жаҳон андозалари асосида ташкил қилиш, перименопаузал ёшдаги аёллар орасида учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш, асоратларини камайтиришга қаратилган қатор ислохотлар ва илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, перименопауза даврида аёлларда бачадондан аномал қон кетиши хавфини эрта ташхислаш ва даволашга янги ёндошувлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

¹ Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29313949

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йигирма йил ичида аёлларда эндометрий саратони ҳолатлари сонининг сезиларли ўсиши кузатилмоқда. АҚШ статистика маълумотларига кўра, эндометрий саратони билан касалланиш сўнгги 20 йилда деярли 60% га ошган. АҚШ Миллий саратон институтининг прогнозларига кўра, аёлларнинг 3,1% гачаси ҳаёти давомида ушбу ташхисга дуч келади. Қандли диабет ва семизлик каби хавф омилларининг тарқалиши ортиб бораётганини ҳисобга олсак, ЭС нинг янги ҳолатлари сонининг янада кўпайиши кутилмоқда: 2020 йилда 82 000 тагача ва 2030 йилда 122 000 тагача. Таққослаш учун, 2010 йилда тахминан 52 000 та янги ҳолат қайд этилган. Шунини таъкидлаш муҳимки, эндометрий раки – бу бир хил бўлмаган касалликдир. Эндометрий ўсмалари ўз тузилиши ва ҳужайра таркиби бўйича сезиларли даражада фарқ қилиши мумкин (Alcázar J.L.,2018; Ferrazzi E.,2019; Caspi B.,2020).

Россия Федерацияси маълумотларига кўра, ушбу патологиянинг ўсиши 65% ни ташкил этди ва ҳозирда эндометрий саратони кўкрак беши саратонидан кейин 2-ўринни эгаллайди, аммо атипик эндометрий гиперплазияси ривожланиши учун замин бўлиши мумкин бўлган эндометрий гиперплазияси частотаси тўғрисидаги маълумотлар кам. ЭГ учраш частотаси 3,4% ни, маҳаллий муаллифларнинг маълумотларига кўра эса 15 дан 50% гачани ташкил этади. Шу билан бирга, бу маълумотлар муаммонинг ҳақиқий кўламини баҳолаш учун жуда қизиқарли ва муҳимдир. Академик В. И. Кулаков номидаги АГММ маълумотларига кўра, 5 йиллик давр мобайнида ЭГП аниқланиш частотаси 3,7% ни, АЭГ эса 0,6% ни ташкил этди (Адамян Л.В., 2019; Капитанова О.В., 2020; Бантыш Б.Б., 2021).

Республикада ўтказилган бир нечта тадқиқотларда эндометрийнинг 1500 дан ортиқ гистологик текширувлари таҳлил қилинган ва кечки репродуктив ёшда эндометрийдаги гиперпластик жараёнларнинг частотаси

67,4%, перименопаузада - 66,5%, постменопаузада - 51,9% эканлиги аниқланган. Эндометрийнинг атипик гиперплазияси ташхиси қўйилган беморларда эндометрий саратони ривожланиш хавфи популяция гуруҳига нисбатан 45 баравар юқори. Эндометрий атипиясиз ЭГда ЭС ривожланиш хавфи 19 йиллик кузатув даврида 4,6% ни ташкил қилади (Агабабян Л.Р., Закирова Г.Ю., 2017; Абдулкадырова З.К., 2019).

Эндометрий гиперплазияси рецидивларининг юқори частотаси даволашда янги ёндашувларни излашни талаб қилади. Қайталаниш хавф омилларини аниқлаш ва терапияга индивидуал жавобни башорат қилиш асосий масалалардан бири бўлиб қолмоқда. ЭГ рецидивлари ва унинг эндометрийнинг патологик гиперплазиясига шаклланиши, шунингдек, унинг эндометриоид аденокарциномага ривожланиши предикторларининг ишончли диагностик мезонларининг йўқлиги, узоқ муддатли гормонотерапияни ўтказиш самарадорлигини назорат қилиш, морфологик текширув мониторинги ва унинг салбий оқибатини олдини олиш учун беморларни олиб боришнинг адекват тактикасини танлашнинг мақсадга мувофиқлигини асослайди.

Мазкур патология бўйича кўплаб илмий тадқиқотлар ўтказилганига, уларнинг хавфли (малигнизация) жараён ривожланиш хавфини оширишига таъсири ва уни юритиш тактикаси ўрганилганига қарамай, унинг субклиник шакллари башоратлаш, эрта ташхислаш ва даволаш масалалари ҳалигача тўлиқ ўрганилмаган ва илмий асосланмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Бухоро Давлат тиббиёт институтида №03.2019.PhD148 "COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усуллари ишлаб чиқиш (2022-2026 й.й.)" мавзусидаги тадқиқот режалари доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Эндометрий гиперплазиясини эрта ташхислашнинг башоратлаш маркерларини аниқлаш орқали перименопауза давридаги аёлларни олиб бориш ва даволашнинг адекват тактикасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

клиник ташхис асосида эндометрий гиперплазияси ривожланишининг башорат қилувчи хавфларини аниқлаш ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларни диспансеризация қилишнинг адекват тактикасини ишлаб чиқиш;

эндометрий гиперплазиясининг қайталанувчи шакллари субклиник ташхислашда лаборатор ва функционал тадқиқот усуллари аҳамиятини ва уларнинг эндометрий патологик гиперплазияси шаклланишини эрта ташхислашдаги ролини аниқлаш;

перименопауза даврига ўтиш даврида эндометрий гиперплазияси бўлган аёлларда тизимли ва маҳаллий цитокин статусининг қиёсий таҳлилининг ўрганиш;

рецидивланувчи эндометрий гиперплазияси ривожланишида биокимёвий, инструментал ва иммунологик маркерлар ўртасидаги ўзаро боғ-

лиқликни аниқлаш;

аниқланган ташхислаш маркерлари асосида эндометрий гиперплазияси ва унинг рецидивланувчи шакллари олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқиш, шунингдек, перименопауза давридаги аёлларни олиб бориш ва даволашнинг дифференциал асосланган тактикасини танлаш.

Тадқиқот объекти. 2022-2024- йилларда Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиалига аномал қон кетиши билан мурожаат қилган 78 нафар бемор, назорат гуруҳига Бухоро шаҳар 5-оилавий поликлиника рўйхатидаги перименопаузал даври физиологик кечган 36 нафар аёл ташкил этган.

Тадқиқот предмети бўлиб венос қон, қон зардоби, эндометрий қириндиси ва бачадон бўшлиғи аспирати беморларнинг асосий биокимёвий, гормонал, иммунологик ва гистологик кўрсаткичларини баҳолаш учун хизмат қилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, функционал, биокимёвий, гормонал, иммунологик, ультратовуш, гистологик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

эндометрий гиперплазияси олиб келувчи хавф омиллари (камқонлик, томирларни варикоз кенгайиши, семизлик, 2 тип қандли диабет) шакллантирилган ва такрорий эндометрий гиперплазиясини башоратловчи эрта диагностик маркёрлар (CD25+ ва CD95+ эрта ва кечки фаоллаштириш маркёрлари концентрациясининг пасайиши, маҳаллий даражада яллиғланиш олди интерлейкинлари даражасининг кўтарилиши билан биргаликда ИЛ-2 нинг пасайиши) аниқланган;

перименопаузал даврда эндометрий гиперплазиясида IL-1 β , IL-2, IL-6, ФНО- α интерлейкинларининг тизимли ва маҳаллий даражада қиёсий таҳлили ўтказилган, ҳамда илк марта эндометрий гиперплазияси ва такрорий эндометрий гиперплазиясида Д витаминининг роли асослаб берилган;

эндометрий гиперплазиясининг такрорий ривожланишида эндометрий қалинлиги кўрсаткичлари ва СА-125 онкомаркери ўртасида юқори тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик, шунингдек, эндометрий қалинлиги кўрсаткичлари ва D-25(OH) витамини ўртасида кучли тесқари корреляцион боғлиқлик аниқланди. Бундан ташқари, яллиғланиш олди цитокини ФНО- α ва СА-125 онкомаркери ўртасида тўғридан-тўғри кучли корреляцион боғлиқлик аниқланган;

эндометрий гиперплазияси ва такрорий эндометрий гиперплазиясининг башоратлаш белгилари асосида биринчи марта мақбул клиник текширув ва бошқариш тактикаси ҳамда индивидуаллашган даволаш алгоритми танланиб, унинг самарадорлиги баҳоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

лаборатория ва функционал диагностика йўли билан эндометрий гиперплазияси ривожланишининг башорат қилувчи хавфлари аниқланган ва кечки репродуктив ёшдаги аёлларни диспансеризация қилишнинг адекват тактикаси ишлаб чиқилган;

аёлларнинг перименопауза даврида эндометрида пролифератив жараён-

ларнинг ривожланишида стероид гормонлар, цитокин статусининг бузилишининг роли исботланган;

перименопауза даврида гиперплазиянинг қайталанувчи шакллари субклиник ташхислашда функционал ва морфологик тадқиқот усулларининг эрта маркерларининг аҳамияти баҳоланган;

перименопауза давридаги аёлларда эндометрий патологик гиперплазияси ривожланишида хавф омилларини аниқлаш усуллари ишлаб чиқилган ва унинг олдини олиш чоралари белгиланган;

рецидивланувчи эндометрий гиперплазиясини клиник олди ташхислашнинг асосий маркерлари, даволашнинг оптимал усуллари, уларнинг самарадорлигини баҳолаш ва унинг муваффақиятли натижасига истиқболли ютуқлар учун жарроҳлик тактикасини ўз вақтида танлаш аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, лаборатор, функционал, гормонал, иммунологик, гистологик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган. Олинган тадқиқот натижалари ваколатли ташкилотларнинг натижаларга оид хулосалари олинганлиги ва улар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, анамнестик, биокимёвий кўрсаткичлар, гормонал фон, яллиғланиш ва иммунологик маркерлар, эндометрийнинг ультратовуш ва гистологик кўрсаткичларини аниқлаш натижасида гиперплазия ва қайталанувчи эндометрий гиперплазиясини эрта ташхислаш ва башоратлашга ёрдам беради, шунингдек, комплекс даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш акушерлик ва гинекология соҳасидаги илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга сезиларли ҳисса қўшади. Олинган натижалар назарий ва амалий тиббиётда янги жиҳатларни аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ишлаб чиқилган илмий хулосалар эндометрий гиперплазияси бўлган аёлларнинг биокимёвий, гормонал ва иммунологик ҳолатини ўрганишда, шунингдек, эндометрий гиперплазияси хавф омилларини эрта ташхислашда фойдалидир, бундан ташқари, ушбу кўрсаткичларни ўрганиш перименопаузал ўтиш давридаги аёлларда эндометрийдаги жараённинг асоратларини олдини олишга ва малигнизацияга ўтиб кетмасликга ёрдам беради. Олинган натижалар асосида патологик эндометрий гиперплазиясининг (ПЭГ) субклиник шакллари башорат қилиш ва эрта ташхислаш учун ишлаб чиқилган алгоритм ва беморларни олиб боришнинг танланган дифференциал тактикаси ҳаётнинг перименопаузал даврида аёлларнинг репродуктив тизимида онкологик патология ривожланишининг кескин пасайишига ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Перименопауза давридаги аёлларда эндометрий гиперплазиясини эрта ташхислашда цитокин

ҳолати ва биокимёвий маркерларнинг ролини аниқлаш ва баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: эндометрий гиперплазияси олиб келувчи хавф омиллари (камқонлик, томирларни варикоз кенгайиши, семизлик, 2 тип қандли диабет) шакллантирилган ва такрорий эндометрий гиперплазиясини башоратловчи эрта диагностик маркёрлар (CD25+ ва CD95+ эрта ва кечки фаоллаштириш маркёрлари концентрациясининг пасайиши, маҳаллий даражада яллиғланиш олди интерлейкинлари даражасининг кўтарилиши билан биргаликда ИЛ-2 нинг пасайиши) аниқланган. **Ижтимоий самарадорлиги:** перименопаузал даврдаги эндометрий гиперплазиясига олиб келувчи гинекологик, соматик ва метаболик омилларнинг роли етакчи эканлигини инобатга олган ҳолда уларнинг сабаб омилларини эрта аниқлашга йўналтирилган. Такрорий эндометрий гиперплазиясини башоратловчи эрта диагностик маркерлар асосида эндометрий гиперплазияси рецидивларининг олдинини олиш ва дифференциялашган профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқиш асосида рақ олди касалликларни эрта башоратлашга эришилди. **Иқтисодий самарадорлиги:** мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 9500000 сўм бюджет маблағлари эрта диагностик маркёрларни аниқлаш орқали даволаш ва профилактика усуллари жорий этиш орқали стационар даволанишига бўлган эҳтиёж 24%га камайиши натижасида иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: перименопаузал даврда эндометрий гиперплазиясида ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α интерлейкинларининг тизимли ва маҳаллий даражада қиёсий таҳлили ўтказилган, ҳамда илк марта эндометрий гиперплазияси ва такрорий эндометрий гиперплазиясида Д витаминининг роли асослаб берилган. **Ижтимоий самарадорлиги:** Эндометрий гиперплазиясига чалинган перименопаузал даврдаги аёлларда цитокинлар статуси тизимли ва маҳаллий даражада қиёсий таҳлили натижаларини баҳолаш орқали тадқиқотда қўлланилган дифференциаллаштирилган даволаш усуллари ёрдамида ва витамин Д етишмовчилигини бартараф этган ҳолда ушбу патологиянинг хавfli асоратларини 2 бараварга камайтириш, ҳамда даволаш сифатини оширишга эришилган. **Иқтисодий самарадорлиги:** Перименопауза ёшидаги эндометрий гиперплазиясига чалинган аёлларда иммунологик ўзгаришларни башоратлаш орқали хавф гуруҳлари аниқланди. Ушбу хавф гуруҳларда олиб борилган комплекс даволаш тадбирлари орқали келиб чиқиши мумкин бўлган хавfli асоратларини олди олинди, ҳамда асоратларни даволашда кетадиган сарф-харажатлар ҳисобига 3850000 сўм иқтисод қилинди;

учинчи илмий янгилик: эндометрий гиперплазиясининг такрорий ривожланишида эндометрий қалинлиги кўрсаткичлари ва СА-125 онкомаркери ўртасида юқори тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик, шунингдек, эндометрий қалинлиги кўрсаткичлари ва D-25(ОН) витамини ўртасида кучли тесқари корреляцион боғлиқлик аниқланди. Бундан ташқари, яллиғланиш олди цитокини ФНО- α ва СА-125 онкомаркери ўртасида тўғридан-тўғри кучли корреляцион боғлиқлик аниқланган. **Ижтимоий самарадорлиги:** Перименопауза ёшидаги эндометрий гиперплазиясига

чалинган аёлларда башоратловчи клиник-лаборатор, биёкимёвий, иммунологик ва гистологик маркёрларнинг аҳамиятини ўрганиш асосида кейинчалик ривожланиш эҳтимоллиги бўлган асоратларнинг олдини олиш имкониятини берган ва эрта ташхислаш натижасида ёмон сифатли ўсмалар кузатилиши мумкин бўлган беморлар сонини камайтиришга эришилган. **Иқтисодий самарадорлиги:** беморнинг шифохонадаги даври учун таклиф этилган текшириш усуллари кўллаганимиздан сўнг аёлларнинг шифохонада қолиш муддатини 9 кундан 5 кунгача кунга қисқартирди, олдинги текшириш учун қилинган харажат 1 бемор учун 1524000 сўмни ташкил қилган бўлса, биз таклиф қилган усулда харажатлар 554600 сўмни ташкил қилди, йил давомида ҳар бир бемор учун 969400 сўм фойда билан чиқдик;

тўртинчи илмий янгилик: эндометрий гиперплазияси ва такрорий эндометрий гиперплазиясининг башоратлаш белгилари асосида биринчи марта мақбул клиник текширув ва бошқариш тактикаси ҳамда индивидуаллашган даволаш алгоритми танланиб, унинг самарадорлиги ўз вақтида баҳоланган. **Ижтимоий самарадорлиги:** даволаш усуллари янада такомиллаштириш орқали беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, жиддий асоратларининг олдини олиш, ётоқ кунлари давомийлигини қисқартириш ва меҳнатга лаёқатсиз кунларини камайтириш имконини берган. **Иқтисодий самарадорлиги:** биз тадбиқ қилган комплекс ва дифференциал даволаш усули орқали шифохонада бўлиш даври 9 кундан 5 кунга қисқартирилди ва шу ҳисобига 680000 сўмлик дори-дармон кам талаб этилади (1 кунга ўртача 170 000 сўм дори воситалари сарфланади). Хулоса: эндометрий гиперплазияси ва қайталанувчи эндометрий гиперплазиясини эрта аниқлаш, ушбу патология билан боғлиқ бўлган асоратларни олдини олиш ва комплекс даволаш алгоритминини қўллаш орқали даволаш самарадорлигига ҳамда касалликни такрорланиш хавфини камайтиришга эришилган. Илмий натижалар асосида: "Перименопауза давридаги аёлларда бачадондан аномал қон кетишини ташхислаш усуллари такомиллаштириш" услубий тавсияномаси тасдиқланган (Бухоро давлат тиббиёт институти Эксперт кенгашининг 2024 йил 15-январдаги 24-м/004-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома перименопауза ёшидаги аёлларда эндометрий гиперплазиясини ўз вақтида аниқлаш, ушбу контингентдаги беморларда малигнизация ва рецидив даражасини камайтириш имконини берган. Тадқиқот давомида олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Андижон вилояти Андижон шаҳар тиббиёт бирлашмаси 2-туғруқ комплекси ва "Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази" давлат муассасасининг Бухоро вилояти филиали амалиётига татбиқ этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/53 – сон хулосаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши эндометрий гиперплазияси бўлган аёлларни ташхислаш ва даволаш сифатини оширишга, асоратлар частотасини, хавфли ўсмаларга ўтиш ва ўлим хавфини камайтиришга, даволаш харажатларини камайтиришга ва кеч репродуктив даврда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация ишининг асосий

натижалари 8 та, жумладан, 5 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 142 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган. Натижалар тавсифланган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижалари амалиётда қўлланилган. Диссертациянинг тузилиши, эълон қилинган ишлар ҳақида маълумот.

Диссертациянинг **"Перименопаузал даврда эндометрий гиперпластик жараёнлари ҳақида долзарб тушунчалар"** деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиёт манбалари мисолида адабиётлар маълумотлари шарҳи келтирилган, адабиётлар маълумотлари асосида кеч репродуктив даврда эндометрий гиперплазияси бўлган аёлларни олиб бориш ва даволаш тактикасини прогнозлаш ва оптималлаштириш, гиперпластик жараёнларни патогенезига қараб ташхислаш бўйича замонавий қарашлар таҳлил қилинган, шу билан бирга ушбу муаммонинг ҳал қилинмаган ёки аниқланиши керак бўлган жиҳатлари аниқланган. Биринчи боб таҳлил қилинган материални умумлаштирувчи хулосалар билан якунланади.

Диссертациянинг **"Перименопауза даврида эндометрий гиперплазияси бўлган аёлларни текшириш материаллари ва усуллари"** деб номланган иккинчи бобида илмий ишда қўлланилган асосий тадқиқот материаллари ва усуллари баён этилган.

Тадқиқот материаллари Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиали ва Бухоро шаҳар 5-оилавий поликлиникаси базасида тўпланган. Лаборатор таҳлиллар ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти ва "Sitodiagnostic" хусусий клиникасида 2022-2024 йиллар давомида ўтказилди. Лаборатор тадқиқот усуллари: гормонал ва биокимёвий тадқиқот усуллари Германияда ишлаб чиқарилган HUMA Reader HC, HUMAN GmbH, Кат, №16670, 2017 йилги қурилмасида «Sitodiagnostic» хусусий клиникасида (2022 йил 20.01 даги 1-сонли шартнома) бажарилган. Иммунологик тадқиқот усуллари ЎзР ФА Инсон иммунологияси ва геномикаси институтида (2022 йил 16.03 даги 6-сонли шартнома) қаттиқ фазали иммунофермент таҳлили усули (ThermoElectron, Финляндия "Multiskan Ascent" фотометри) ёрдамида "Вектор-Бест" фирмасининг

реактивларидан фойдаланган ҳолда ўтказилди. Тизимли ва маҳаллий даражада интерлейкинлар IL-1 β , IL-2, IL6 ва ФНО α концентрациялари аниқланди.

Бачадон ва унинг ортиклари ультратовуш текшируви Volusion – P8 BT18 (GE Ultrasound Korea Ltd. 2018-08) аппаратида ўтказилди. Олиб борилган илмий тадқиқотлар давомида олинган натижаларни қайта ишлаш Excel 2013 электрон жадвали ва SPSS Statistics 17.0 статистик пакети ёрдамида параметрик ва нопараметрик усуллардан фойдаланган ҳолда амалга оширилди.

Кузатув остида 114 нафар аёл бўлиб, улардан 40 нафари эндометрий гиперплазияси бўлган биринчи асосий гуруҳни, 38 нафари рецидивланувчи эндометрий гиперплазияси бўлган иккинчи асосий гуруҳни ва 36 нафари перименопауза даврининг физиологик кечиши бўлган назорат гуруҳини ташкил этди.

Беморларнинг ёш тоифаси 45 ёшдан 55 ёшгача бўлиб, ўртача 49 ± 2 ёшни ташкил этди. Аёлларнинг бандлик турларини ўрганишда асосий гуруҳда жисмоний меҳнат билан шуғулланувчи аёллар назорат гуруҳига нисбатан деярли 2 баробар кўп эканлиги аниқланди ($p<0,001$).

Соматик касалликлар маълумотларни таҳлил қилганда, ошқозон-ичак тизими, эндокрин тизими аъзолари касалликлари, варикоз касаллиги бошқа преморбид ҳолатларга қараганда кўпроқ таххисланган, аммо биринчи ўринда турли даражадаги анемия бўлганлигини аниқладик. Қиёсий таҳлил шуни кўрсатадики, асосий гуруҳдаги аёлларда экстрагенитал патология назорат гуруҳидаги аёлларга қараганда 5 баравар кўпроқ аниқланади.

Тадқиқот гуруҳларида тана вазни индекси (ТВИ) ўрганилганда, ортикча вазн ва семизлик билан оғриган беморларнинг иккита асосий гуруҳида назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада кўп эканлиги аниқланди, бу кўрсаткич II гуруҳда 27,8%, 22,3% ва III гуруҳда мос равишда 35,4%, 38,1% ни ташкил этди ($p<0,001$).

Гинекологик анамнезни ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, гинекологик патологиялар ва аралашувлар учинчи ўрганилаётган гуруҳда сезиларли даражада кўпроқ учраган. Айниқса, бу борада жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликлари етакчи ўринни эгаллади - I назорат гуруҳида 19,4%, II ва III асосий гуруҳларда мос равишда 22,5, 39,5% ни ташкил этди ($p<0,001$).

Тадқиқот гуруҳларидаги аёлларнинг анамнезини ўрганиб, биз назорат гуруҳида 71% бемор турмуш курганини, асосий гуруҳда эса бу кўрсаткич 58,2% ни ташкил этганини аниқладик ($p<0,001$). Шу билан бирга, турмушга чиқмаганлар 6% ва 8,1% ни ташкил этди, назорат гуруҳининг 23% ва асосий гуруҳнинг 33,7% ажрашган.

Бундан ташқари, ажратилган гуруҳлардаги аёлларни текшириш натижасида биз иккала гуруҳда ҳайз функциясининг табиати сезиларли фарқларга эга эмаслигини аниқладик. Асосий гуруҳда менархенинг ўртача ёши $\pm 14,0$ ва $\pm 14,5$ ёшни, назорат гуруҳида эса $\pm 13,2$ ёшни ташкил этди ($p>0,05$). Ҳайз циклининг давомийлиги 25 кундан 32 кунгача ўзгариб турди, асосий гуруҳда ўртача 28-30 кунни, назорат гуруҳида 26-27 кунни ташкил этди ($p>0,05$). Қонли ажралмаларнинг давомийлиги асосий тадқиқот гуруҳларида сезиларли фарқларга эга бўлмади - $8,2\pm 0,5$ ва $8,6\pm 0,6$ кун, барча беморларда

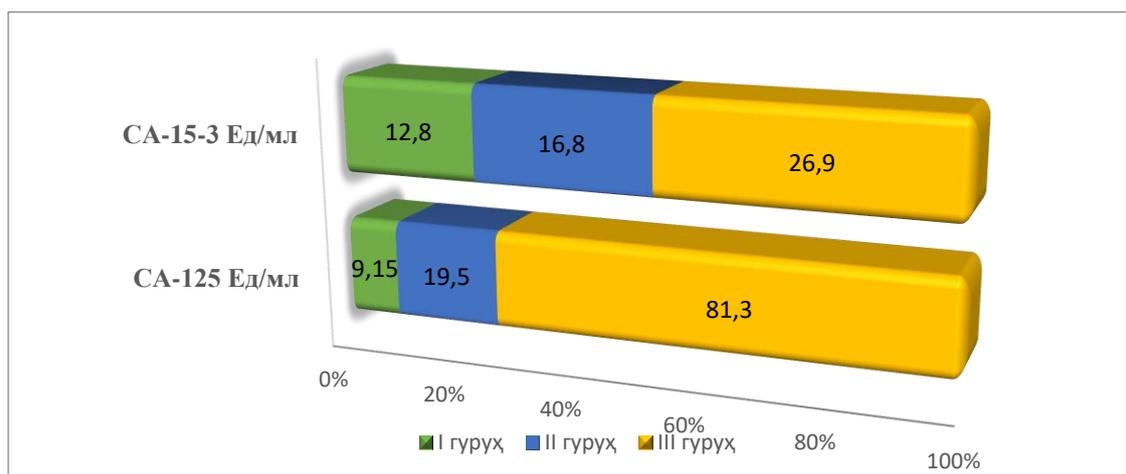
кон йўқотиш сезиларли даражада кўп деб баҳоланди. Ҳайз бошланишидаги оғриқ ҳам перименопауза давридаги ҳаёт сифатига таъсир қилади, у оғриқнинг оғирлик даражасига кўра баҳоланди. III даражали дисменорея рецидивланувчи гуруҳда 4 марта кўп учради.

Беморларнинг ўрганилаётган гуруҳларида қўлланилган контрацепция усуллари кийёсий кўрсаткичлари шуни кўрсатдики, аёллар 55% ҳолларда БИВдан фойдаланганлар ($p < 0,001$). Энг кам фоизни гормонал контрацепция усуллари ташкил этди.

Диссертациянинг "**Шахсий тадқиқотлар натижалари**" деб номланган учинчи бобида 114 нафар аёлнинг клиник-лаборатор ва инструментал-гистологик текширув натижалари келтирилган.

Тадқиқот гуруҳларидаги гормонал ҳолатнинг кийёсий маълумотлари қондаги ФСГ миқдори назорат гуруҳига нисбатан 2-2,5 баробар юқори бўлганини кўрсатди. Икки асосий гуруҳда ЛГ ҳам назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлиб, 28,8 ва 33,4 mlU/ml ни ташкил этди. ЛГ нинг ФСГ га нисбати учта гуруҳда 1,2 ни ташкил этди. Эстрадиол кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 1,5 баробар юқори бўлди, аммо прогестероннинг 2-2,5 ва ундан ортиқ баробар пасайиши сезиларли эди. ФСГ нинг нисбатан юқори бўлишига қарамай, асосий гуруҳда эстрадиол концентрацияси нисбатан юқори эди, бу ёш ўтиши билан фолликулаларнинг камайиши билан бирга гонадотропинларга рецепторлар сони ҳам камайиши билан изоҳланади, бу бизнинг тадқиқотларимизда ўз аксини топган.

Перименопаузал ёш онкологик касалликларнинг ўсиши нуқтаи назаридан хавфлидир. Биз беморларда тухумдон ва сут безидаги онкологик жараёнларни истисно қилиш ва эндометрий патологиясида ушбу таҳлилларнинг сезгирлигини аниқлаш, шунингдек, даволаш самарадорлигини назорат қилиш учун СА-125 ва СА-15-3 онкомаркерларига таҳлил ўтказдик (1-расм).



1-расм. Текширилаётган аёллар гуруҳларида онкомаркерларнинг кийёсий кўрсаткичлари, n=114 (%)

Асосий гуруҳдаги СА-15-3 онкомаркерининг титр кўрсаткичлари худди шу ёшдаги назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан 1,4 ва 2,1 баробар юқори бўлган, гарчи бу кўрсаткичлар референт қийматлар доирасида бўлган бўлса ҳам. СА-125 онкомаркери кўрсаткичининг ўзгариши ўртача биринчи гуруҳда 9,15, иккинчи ва учинчи гуруҳларда мос равишда 19,1 ва 81,3 Ед/мл ни ташкил

этди. Биринчи ва иккинчи гуруҳ беморларида бу кўрсаткичлар норма доирасида бўлган, учинчи рецидив гуруҳидаги беморларнинг 76,3% ида жуда юқори қийматларни кўрсатган.

Текширилган беморларда периферик қон кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, деярли барча кўрсаткичлар референт маълумотлардан сезиларли даражада фарқ қилган. Эритроцитлар, гемоглобин, РК, гематокрит ва периферик қондаги тромбоцитлар миқдори кўрсаткичлари пасайган бўлса, лейкоцитлар, т/я ва с/я нейтрофиллар, моноцитлар ва ЭЧТ миқдори ишончли ошганлиги аниқланди. Фақат лимфотситларнинг нисбий миқдори турли йўналишда ўзгарган. Аниқланган бузилишлар гемодинамиканинг бузилиши билан кечадиган патологик жараённинг ривожланишини, шунингдек, организмнинг иммун тизимида зўриқиш мавжудлигини кўрсатади.

Асосий гуруҳдаги D витамини кўрсаткичи назорат гуруҳидаги концентрациядан 1,3 ва 1,4 барабар паст бўлди. Биз томонимиздан олинган юқоридаги маълумотларга асосланиб, шуни таъкидлаш мумкинки, ўрганилаётган гуруҳлардаги барча беморларда D витамини етишмовчилиги аниқланган (1-жадвал).

1-жадвал.

ЭГЖ билан оғриган беморлар ва перименопауза ёшидаги соғлом аёлларда специфик маркерларнинг қиёсий кўрсаткичлари.

Кўрсаткичлар	Референт тебранишлар	Назорат гуруҳи (n=36)	1-асосий гуруҳ, (n=40)	2-асосий гуруҳ, (n=38)
25(ОН)Д нг/мл	30-100	26,8±1,22	20,5±0,88**	18,9±1,06**^

Изоҳ: * – фарқлар назорат гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончли (*-p<0,05, ** – p<0,01), ^ – фарқлар I-гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончли (^ – p<0,05).

Функционал усулларида биз барча ўрганилаётган гуруҳларда ультрато-вуш текширувидан фойдаланган (2-жадвал).

2-жадвал.

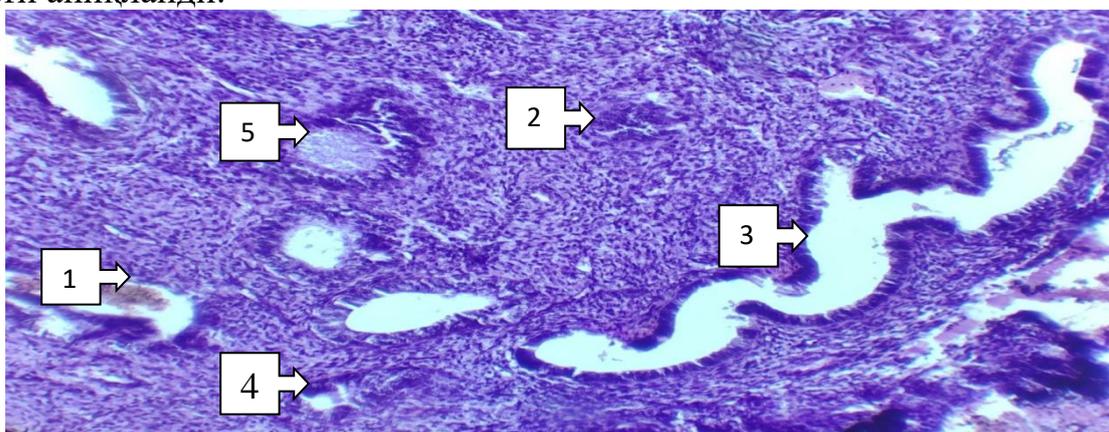
ЭГЖ билан оғриган беморлар ва перименопауза ёшидаги соғлом аёлларда эндометрий қалинлигининг қиёсий кўрсаткичлари.

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=36)	1-асосий гуруҳ, (n=40)	2-асосий гуруҳ, (n=38)
Эндометрий қалинлиги М-Эхо (мм)	9,6±0,26	20,3±0,80***	23,9±1,02***^

Изоҳ: * – фарқлар назорат гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончли (*** – p<0,001), ^ – фарқлар I-гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончли (^ – p<0,05).

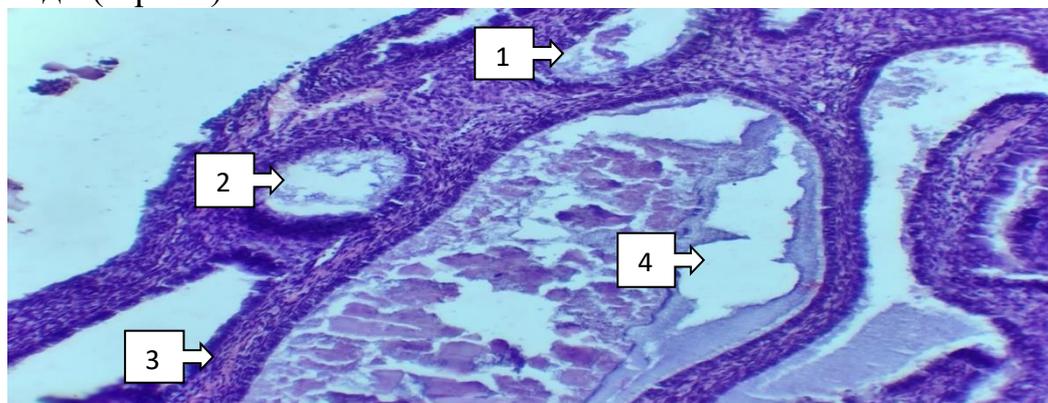
Юқоридаги жадвалдан кўриниб турибдики, агар назорат гуруҳида бу кўрсаткич ўртача 9,6±0,26 мм ни ташкил этган бўлса, 3-гуруҳда эндометрий қалинлигининг ўртача кўрсаткичлари 23,9±1,02 мм ни, 2-гуруҳдаги беморларда эса ўхшаш натижалар 20,3±0,80 мм ни ташкил этган, чегаралари текис ва аниқ бўлган.

Биринчи асосий гуруҳнинг гистологик таҳлили натижасида сурункали яллиғланиш фониди безли гиперплазия ва безли ЭГ иккинчи гуруҳга нисбатан кўпроқ аниқланди. Биринчи асосий гуруҳда безли-кистозли ЭГ аниқланмади, иккинчи асосий гуруҳда эса 8 марта кўп аниқланди. Сурункали яллиғланиш фониди безли-кистозли ЭГ биринчи гуруҳда 2 нафар беморда аниқланган бўлса, иккинчи асосий гуруҳда 5 марта кўпроқ қайд этилди. Гормонал ўзгарган бачадон шиллиқ қавати юқорида кўрсатилган гуруҳларда 8 ва 5 та ҳолатда аниқланди. Тадқиқот давомида иккинчи гуруҳда фақат 1 та аденокарцинома ҳолати аниқланди.



2-расм. Эндометрийнинг безли гиперплазияси. Гематоксилин-эозин ранги. Яққол ифодаланган васкуляризация тромбоз билан (1). Строма толали тузилишга эга, майда фибробластсимон хужайралардан иборат (2). Эндометрий безлари ҳар хил шаклда, баъзи безлар кистасимон чўзилган, гиперплазияланган (3). Безлар эпителийси гиперхром ядролар билан (4). Безлар бўшлиқларида секретор масса (5).

Безли гиперплазиясининг гистологик манзараси таҳлил қилинганда сезиларли васкуляризация ва тромбоз аниқланди (2-расм). Эндометрий безлари турли шаклларга эга бўлиб, баъзи безлар чўзилган ва гиперплазияланган, эндометрит фонидаги безли гиперплазияда эса строма толали тузилишга эга бўлиб, кичик шиш ва лимфоцитар инфильтратли фибробластсимон хужайралардан ташкил топган. Безли-кистозли ЭГнинг гистологик манзарасида эндометрий безлари турли шаклларга эга бўлиб, улар кистоз кенгайган, гиперплазияланган. Безлар бўшлиғида секретор масса аниқланди (3-расм).



3-расм. Эндометрийнинг безли-кистозли гиперплазияси. Гематоксилин-эозин ранги. Эндометрий безлари ҳар хил шаклда, кистоз кенгайган, гиперплазияланган (1). Строма толали тузилишга эга, майда фибробластсимон хужайралардан ташкил топган (2). Безлар эпителийси гиперхром ядроли (3). Безлар бўшлиқларида секретор масса (4).

Сурункали яллиғланиш фонидаги безли-кистозли ЭГда юқоридаги элементлардан ташқари яллиғланиш элементлари: лимфотситлар, макрофаглар аниқланди. Аденокарциномада гистологик натижалар без тузилмалари ўлчамларининг катталашishi ва уларнинг зич жойлашиши, шунингдек, нотўғри бўлиниши ва атипик бўлиб қолишини кўрсатди, бу факат биргина ҳолатда аниқланди.

Диссертациянинг **"Перименопауза даврида эндометрий гиперплазиясида иммун тизимининг хусусиятлари"** деб номланган тўртинчи бобида 114 нафар аёлда ўтказилган иммунологик тадқиқот натижалари келтирилган. Иммунологик жавоб, гуморал ёки ҳужайра иммун жавоби устун бўлишидан қатъи назар, пролиферация жараёнининг фаоллашувидан бошланади. Бу пролиферациянинг мезонларидан бири лимфоцитлар сонининг ўзгариши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Эндометрий гиперплазияси бўлган аёлларда лимфоцитларнинг фаоллашувини баҳолаш учун биз эрта фаоллашув маркери - CD25+ интерлейкин-2 рецепторидан ва уларнинг апоптозга тайёрлигини акс эттирувчи CD95+ экспрессия даражасидан фойдаландик. Олинган натижаларнинг қиёсий таҳлилида CD25+ лимфоцитларининг мутлақ қийматлари биринчи асосий гуруҳда $285,4 \pm 7,44$ мкл ва иккинчи асосий гуруҳда $245,4 \pm 4,41$ мкл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳи ва ЭГ гуруҳи ўртасида 1,24 марта, шунингдек, биринчи ва учинчи гуруҳлар ўртасида 1,44 марта камайишни кўрсатади. CD95+ лимфоцитларининг мутлақ қийматлари даражасида ҳам назоратдан рецидив гуруҳигача пасайиш кузатилди ва I гуруҳда $436,4 \pm 5,81$ мкл, II ва III гуруҳларда мос равишда $360,2 \pm 4,14$ мкл ва $325,6 \pm 3,65$ мкл ни ташкил этди.

Беморларнинг периферик қонидаги CD25+ лимфотситларнинг нисбий қийматларини таққослаш шуни кўрсатдики, биринчи асосий гуруҳда кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан 1,095 марта пасайиб, $18,8 \pm 0,76$ ни ташкил этди. Назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич $20,6 \pm 0,88$ га тенг бўлди. Рецидивланувчи гуруҳнинг қийматлари ($15,9 \pm 0,58$) эса назорат гуруҳига нисбатан 1,3 марта паст эди.

Уч гуруҳ ўртасида CD95+ ҳужайраларининг нисбий қиймати қиёсий таҳлил қилинганда, назорат гуруҳидан рецидивланувчи гуруҳга қадар пасайиш кузатилди. Бу кўрсаткич I гуруҳда $25,3 \pm 0,63$ ни, II гуруҳда $23,7 \pm 0,69$ ни ва III гуруҳда $21,1 \pm 1,10$ ни ташкил этди.

Шундай қилиб, эндометрий гиперплазиясида CD25+ ва CD95+ лимфоцитлар экспрессиясининг пасайиши иммун тизимидаги пролиферация ва ҳужайра апоптози жараёнларининг номутаносиблигини кўрсатади, бу нафақат ушбу касалликнинг патогенези ва ривожланиши, балки бошқа ёндош патология билан ҳам боғлиқ.

ЭГ патогенезда цитокинларнинг ролини аниқлаш учун биз қон зардобиди ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ6 ва ФНО α концентрациясини ўргандик (3-жадвал).

Ҳар бир текширилган гуруҳда цитокинлар даражаси қиёсий таҳлил қилинганда, эндометрий гиперплазияси бўлган беморларда ИЛ-1 β даражаси назорат гуруҳи даражасидан 2,83 баравар, рецидивланувчи эндометрий гиперплазияси бўлган беморларда эса 3,37 баравар юқори эканлиги аниқланди.

3-жадвал.

Текширилган беморларда яллиғланиш олди ситокинлари даражаси, пг/мл

Гуруҳлар	IL-1β	IL-2	IL-6	ФНОα
Назорат	6,33±0,49	8,75±0,49	5,67±0,40	25,7±0,99
ЭГ (n=40)	17,9±0,82***	7,39±0,43*	18,4±0,90***	55,2±1,46***
Ретседив. ЭГ (n=38)	21,3±1,01***^	5,87±0,29***^	18,6±1,84***	67,6±1,95***^

Изоҳ: * – фарқлар назорат гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончли (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001), ^ – фарқлар I-гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончли (^ – p<0,05).

ЭГ гуруҳида IL-2 даражаси 7,39 пг/мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидагидан 1,19 баробар, рецидивловчи ЭГ гуруҳидагидан эса 1,49 баробар паст. Эндометрий гиперплазияси бўлган иккала гуруҳда ҳам ИЛ-2 синтезининг пасайиши кузатилди.

ИЛ-6 концентрацияси ЭГ билан оғриган аёлларда ва иккинчи гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошган. ЭГ ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқ 3,25 мартани, рецидивловчи ЭГ ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқ эса 3,28 мартани ташкил этди. Икки гуруҳ ўртасидаги қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики, биринчи ва иккинчи гуруҳ беморларида ФНОα синтези назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошган. Гуруҳлар орасидаги фарқ 2,14 ва 2,64 мартани ташкил этди.

Шундай қилиб, иммун кўрсаткичлардаги аниқланган ўзгаришлар эндометрий гиперплазиясининг турли шакллари учун умумий бўлди. Эндометрий гиперплазиясида умумий иммун тизимидаги бузилишлар кўпинча эндометрийдаги гиперпластик жараёнлар ривожланишининг умумий механизмлари билан эмас, балки ёндош касалликлар билан боғлиқ бўлганлиги сабабли, гиперпластик жараёнлар ривожланишининг асосий механизмларини яхшироқ тушуниш учун маҳаллий иммун реакцияларни ўрганиш зарурати туғилади. Шу мақсадда тадқиқотимизнинг кейинги босқичи цитокинларни маҳаллий даражада ўрганиш бўлди (4-жадвал).

4-жадвал.

Текширилган беморларда яллиғланиш олди ситокинларининг маҳаллий даражаси, пг/мл

Гуруҳлар	IL-1β	IL-2	IL-6	ФНОα
Назорат	5,21±0,40	6,28±0,23	5,67±0,42	14,1±0,68
ЭГ (n=40)	24,5±0,67***	4,15±0,24**	21,6±0,48***	64,7±0,95***
Ретседив. ЭГ (n=38)	29,2±0,13***^	3,45±0,12***^	26,8±0,10***^	82,6±3,78***^^

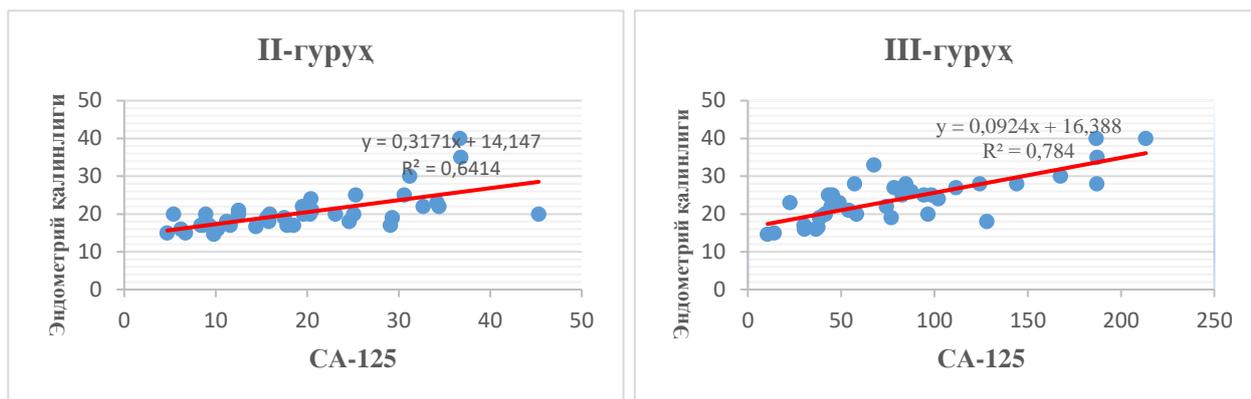
Изоҳ: * – фарқлар назорат гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончли (** – p<0,01, *** – p<0,001), ^ – фарқлар I-гуруҳ маълумотларига нисбатан ишончли (^ – p<0,05, ^^ – p<0,01).

Маҳаллий даражадаги цитокинларнинг қиёсий таҳлилида ИЛ-1β миқдори назоратга нисбатан ЭГ гуруҳида 4,7 марта ва рецидивловчи ЭГ гуруҳида 5,6 марта ошганлиги, ИЛ-2 концентрацияси эса назоратга нисбатан ЭГ гуруҳида

1,52 марта ва рецидивловчи ЭГ гуруҳида 1,82 марта камайганлиги аниқланди. ИЛ-6 даражаси назоратга нисбатан I гуруҳда 3,8 марта ва II асосий гуруҳда 4,7 марта ошганлиги, шунингдек, ФНОα кўрсаткичи назоратга нисбатан I гуруҳда 4,6 марта ва II асосий гуруҳда 5,8 марта ошганлиги аниқланди.

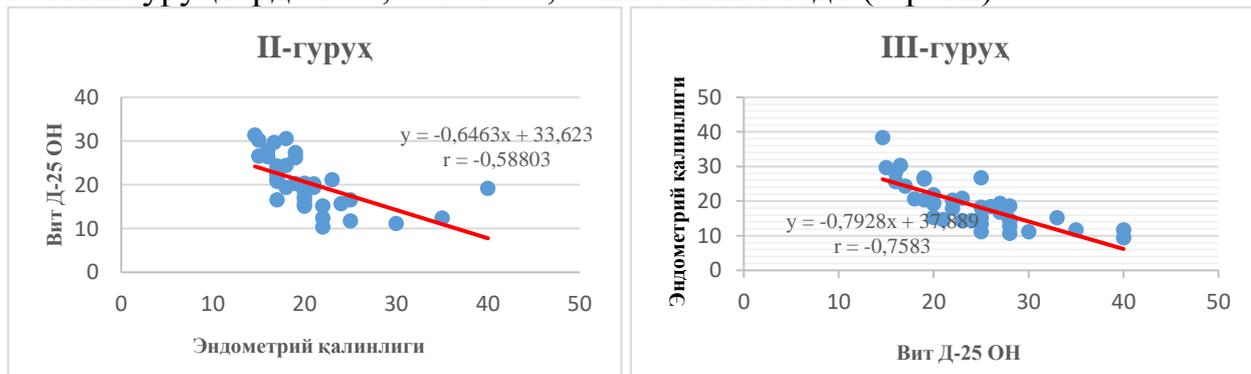
Шундай қилиб, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, перименопауза давридаги аёлларда ЭГ ва рецидивловчи ЭГ гуруҳларида маҳаллий асосий яллиғланиш олди цитокинлар (IL-1β, IL-2, IL-6, ФНОα) даражаларида сезиларли ўзгаришлар кузатилади, бу яллиғланиш жараёнининг даражасини ва иммун жавобнинг ўзгаришини акс эттиради.

Тадқиқот давомида биокимёвий, инструментал ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ўрганилди. СА-125 онкомаркёри ва D витамини рецидивловчи эндометрий гиперплазияси ривожланишининг предиктори ҳисобланадими ёки йўқлигини аниқлаш мақсадида, эндометрий қалинлиги (М-эхо) ўртасидаги чизикли корреляция коэффиценти (Пирсон корреляция коэффиценти) ўрганилди, чунки эндометрий қалинлигининг ошиши эндометрий гиперплазиясининг маркёри ҳисобланади. Тадқиқотларимизга кўра, эндометрий қалинлиги ва СА-125 ўртасидаги корреляцион боғлиқлик даражаси II ва III гуруҳларда мос равишда $r=0,64$ ва $r=0,78$ ни ташкил этиб, ўртача ва кучли тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқликни кўрсатди (4-расм).



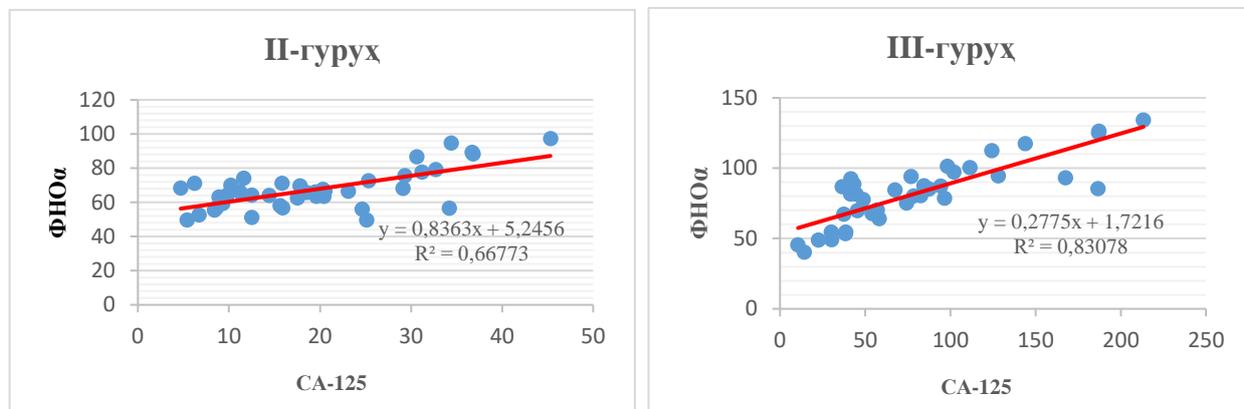
4-расм. Эндометрий қалинлиги ва СА-125 онкомаркёри ўртасидаги чизикли корреляция.

Эндометрий қалинлиги ва D витамини ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ўрта ва кучли тесқари корреляцион боғлиқликни кўрсатди ва асосий гуруҳларда $r=-0,59$ ва $r=-0,76$ ни ташкил этди (5-расм).



5-расм. Эндометрий қалинлиги ва D витамини ўртасидаги чизикли корреляция.

Биз томондан ФНО α ва СА-125 кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ҳам ўрганилди. Бунда биринчи асосий гуруҳда $r=0,67$ ва иккинчи асосий гуруҳда $r=0,83$ бўлиб, мос равишда ўрта ва кучли тўғри корреляцион боғлиқликка тўғри келди (6-расм).



6-расм. ФНО α интерлейкини ва СА-125 онкомаркёри ўртасидаги чизикли корреляция.

Диссертациянинг **"Эндометрий гиперпластик патологияларини даволаш ва унинг ривожланишини олдини олишнинг замонавий жиҳатлари"** деб номланган бешинчи бобда ушбу ишдаги тадқиқот усуллари асосида эндометрий гиперплазияси бўлган аёлларни адекват олиб бориш ва дифференциал даволаш тактикасидан сўнг олинган натижалар баён этилган, шунингдек, олинган маълумотлар бўйича алгоритм ишлаб чиқилган.

Биз юқорида кўрсатилган комплекс тадқиқот усуллари ва тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг иммун тизими ҳолатидан қараб дифференциал ёндашувни танладик. Эндометрий гиперплазияси илк бор аниқланган биринчи асосий гуруҳ беморлари 2 та кичик гуруҳга ажратилди – А асосий (22 бемор) ва Б қиёсий (18 бемор). А асосий кичик гуруҳга биз таклиф этган даволаш усули татбиқ этилди (индол 3-карбинол, ϵ -интерфероннинг эндоназал гели, Д3 витамини, шунингдек, темир моддаси сақловчи препарат билан антианемик терапия; препаратнинг дозаси қизил қон кўрсаткичлари ва анемиянинг оғирлик даражасини ҳисобга олган ҳолда белгиланди), Б қиёсий кичик гуруҳга эса стандарт даволаш усули қўлланилди.

Иккинчи асосий гуруҳдаги беморлар ҳам иккита кичик гуруҳга бўлинди: А асосий (20 бемор) ва Б қиёсий (17 бемор). А асосий кичик гуруҳга биз таклиф этган усул (прогестоген, ректал интерферон шамчалари, Д3 витамини, камқонликка қарши терапия) татбиқ этилди, Б қиёсий кичик гуруҳга эса стандарт даволаш усули қўлланилди. Ўтказилган даволаш самарадорлиги гормонлар (эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ), Д3 витамини, СА-125, СА-15-3 онкомаркёрлари таҳлили, ультратовуш текшируви ёрдамида М-эхо баҳоланиши, айрим интерлейкинларни баҳолаш учун бачадон бўшлиғидан олинган назорат пайпел биопсияси орқали назорат қилинди.

А ва Б кичик гуруҳларда даволашдан олдин ва кейинги гормон кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, ФСГ, ЛГ ва эстрадиол даражаси пасайган, прогестерон даражаси эса аксинча ошган бўлиб, бу ўзгариш биринчи асосий гуруҳнинг А кичик гуруҳида яққол кузатилди. Маълум бўлишича, даволашдан сўнг ФСГ кўрсаткичи Б кичик гуруҳда 1,06 бараварга, А кичик гуруҳда эса 1,2

бараварга сезиларли даражада камайган. ЛГ даволашдан кейин Б кичик гуруҳда 1,06 марта, А кичик гуруҳда эса 1,12 марта пасайган. Эстрадиол кўрсаткичи А ва Б кичик гуруҳларда мос равишда 1,5 ва 1,04 мартага камайган, фақатгина прогестерон кўрсаткичи тегишли кичик гуруҳларда 1,9 ва 1,12 мартага кўтарилган.

Худди шундай ўзгаришлар иккинчи асосий гуруҳда ҳам кузатилди, бу ерда даволашдан кейин ФСГ даражаси Б кичик гуруҳида 1,03 баравар, А асосий кичик гуруҳида эса 1,3 баравар камайди. ЛГ даволашдан кейин Б қиёсий кичик гуруҳда 1,04 марта, А кичик гуруҳда эса бу кўрсаткич 1,18 марта пасайди. Эстрадиол даражаси А ва Б кичик гуруҳларида 1,6 ва 1,07 марта камайди, фақат прогестерон кўрсаткичи тегишли кичик гуруҳларда 2 ва 1,02 марта ошди (5-жадвал).

5-жадвал.

Даволашдан олдин ва кейин асосий гуруҳ аёлларининг гормонал ҳолатининг қиёсий кўрсаткичлари, n=77.

Гормонал кўрсаткичлар	Биринчи асосий гуруҳ(n=40)				Иккинчи асосий гуруҳ(n=37)			
	А асосий кичик гуруҳ (n=22)		Б қиёсий кичик гуруҳ (n=18)		А асосий кичик гуруҳ (n=20)		Б қиёсий кичик гуруҳ (n=17)	
	А кичик гуруҳ даволашдан олдин	А кичик гуруҳ даволашдан кейин	Б кичик гуруҳ даволашдан олдин	Б кичик гуруҳ даволашдан кейин	А кичик гуруҳ даволашдан олдин	А кичик гуруҳ даволашдан кейин	Б кичик гуруҳ даволашдан олдин	Б кичик гуруҳ даволашдан кейин
ФСГ, mIU/ml	24,95±0,56	20,62±0,15*	24,95±0,56	23,62±0,15	29,0±0,87	22,2±0,61*	29,0±0,87	28,1±0,61
ЛГ, mIU/ml	28,8±0,61	24,1±0,48*	28,8±0,61	27,1±0,48	33,4±0,78	28,3±0,66*	33,4±0,78	32,1±0,66
Эстрадиол, Е пг/мл	129,4±9,77	85,9±8,3**	129,4±9,77	124,3±8,3	154,8±16,0	98,5±12,1**	154,8±16,0	144,2±12,1
Прогестерон, нг/мл	2,41±0,27	4,56±0,51**	2,41±0,27	2,74±0,51	1,98±0,22	3,89±0,43***	1,98±0,22	2,01±0,43

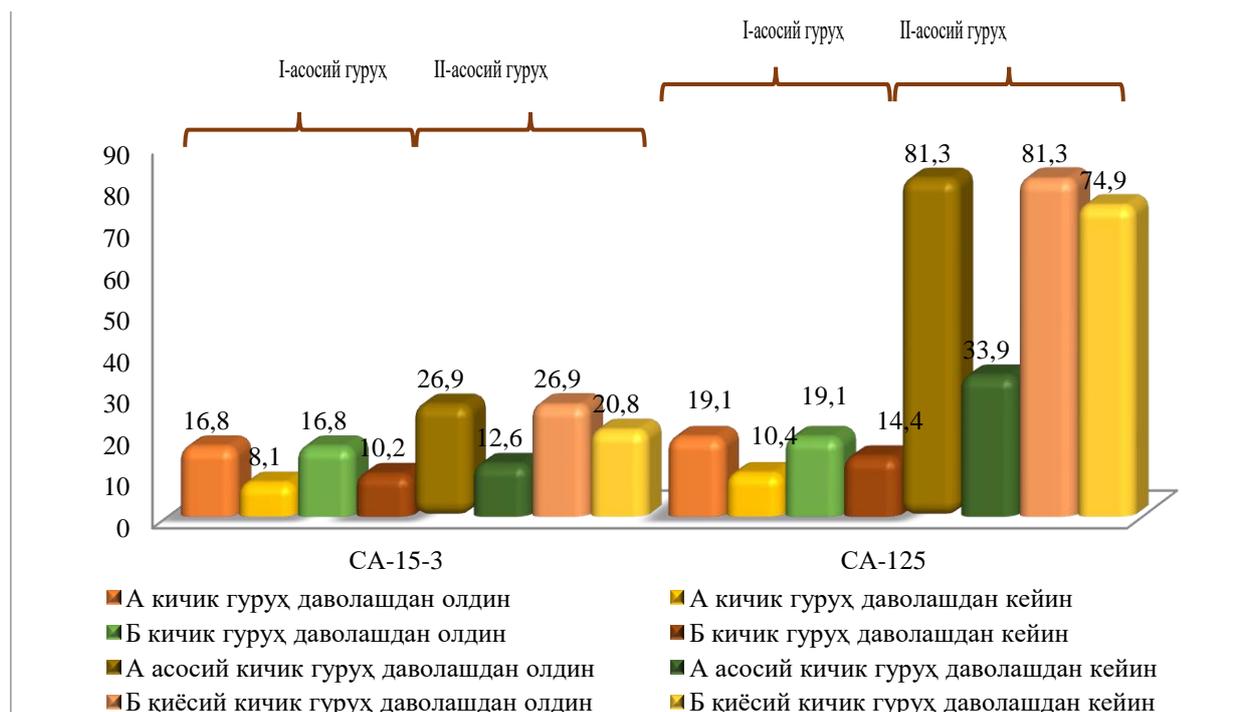
Изоҳ: * – фарқлар давондан олдин маълумотларига нисбатан ишончли (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).

Асосий гуруҳларда комплекс терапияни қўллаган ҳолда 6 ойдан сўнг онкомаркерларни таҳлил қилиш натижасида қуйидаги маълумотлар аниқланди: СА-15-3 онкомаркерининг даражаси иккита асосий гуруҳнинг Б қиёсий кичик гуруҳларида 1,65 ва 1,29 баробар пасайгани, А асосий кичик гуруҳларида эса 2,07 ва 2,13 баробар камайганини кўрсатди. СА-125 онкомаркерининг кўрсаткичларида эса сезиларли ўзгариш кузатилди: унинг концентрацияси Б кичик гуруҳларида 1,33 ва 1,09 марта пасайган бўлса, биз таклиф этган терапиядан сўнг А асосий кичик гуруҳларида 1,83 ва 2,39 марта камайди (7-расм).

Тавсия этилган иммунокоррекцияловчи терапиядан сўнг ИЛ-2 кўрсаткичи ортди, ИЛ-1β, IL-6, ФНО-α эса тизимли даражада пасайди. Биринчи асосий гуруҳнинг А кичик гуруҳида IL-1β 0,18 пг/мл га, ИЛ-6 6,0 пг/мл га, ФНО-α 16,9 пг/мл га кўтарилди, ИЛ-2 эса 0,62 га сезиларли даражада

камайди. Иккинчи асосий гуруҳнинг А кичик гуруҳида эса ИЛ-1 β 0,14 пг/мл га, ИЛ-6 4,1 пг/мл га, ФНО- α 24,3 пг/мл га ошди, ИЛ-2 0,31 пг/мл га пасайди.

Эндометрий гиперплазиясининг маҳаллий иммунитет ҳолатини аниқлаш учун эндометрийдан ювинди йиғилди. Биринчи асосий гуруҳнинг А кичик гуруҳида ИЛ-1 β 0,51 пг/мл га, ИЛ-6 0,79 пг/мл га, ФНО- α 1,7 пг/мл га ошди, ИЛ-2 0,33 га камайди ва иккинчи асосий гуруҳнинг А кичик гуруҳида ИЛ-1 β 0,28 пг/мл га, ИЛ-6 2,43 пг/мл га, ФНО- α 0,6 пг/мл га ошди, ИЛ-2 0,44 пг/мл га камайди. Асосий гуруҳларнинг Б қиёсий кичик гуруҳларида интерлейкинлар концентрациясида сезиларли ўзгаришлар аниқланмаган.



7-расм. Тадқиқот гуруҳларида даволашдан олдин ва кейин онкомаркерлар натижалари параметрлари

Шундай қилиб, ушбу цитокинларнинг даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан ўзгариши биз таклиф этган даволаш усулининг етарли даражада терапевтик самарадорлигини кўрсатаган.

Анъанавий даволаш усулидан сўнг ўтказилган такрорий ультратовуш текширувида М-эхо икки асосий гуруҳнинг Б қиёсий кичик гуруҳларида 2,85 ва 4,3 мм га камайган бўлса, биз таклиф этган терапиядан сўнг эндометрий қалинлигининг сезиларли даражада камайиши кузатилди ва икки асосий гуруҳнинг А кичик гуруҳларида $11,45 \pm 0,37$ мм ва $12,89 \pm 1,27$ мм ни ташкил этди. Бу эса ўтказилган терапиянинг самарадорлигини тасдиқловчи ишончли белги ҳисобланади.

Биз таклиф этган дифференциаллашган комплекс даводан сўнг, икки асосий гуруҳда фақатгина биринчи асосий гуруҳдаги 2 та (9,9%) бемор ва иккинчи асосий гуруҳдаги 3 та (15%) беморнинг таҳлил натижалари сезиларли даражада ўзгармади. Бундан ташқари, ушбу беморларнинг барчасида кичик чанок абзоларининг қўшма касалликлари мавжуд эди. Ушбу беморларга жарроҳлик даволаш усули ўтказилди.

ХУЛОСАЛАР

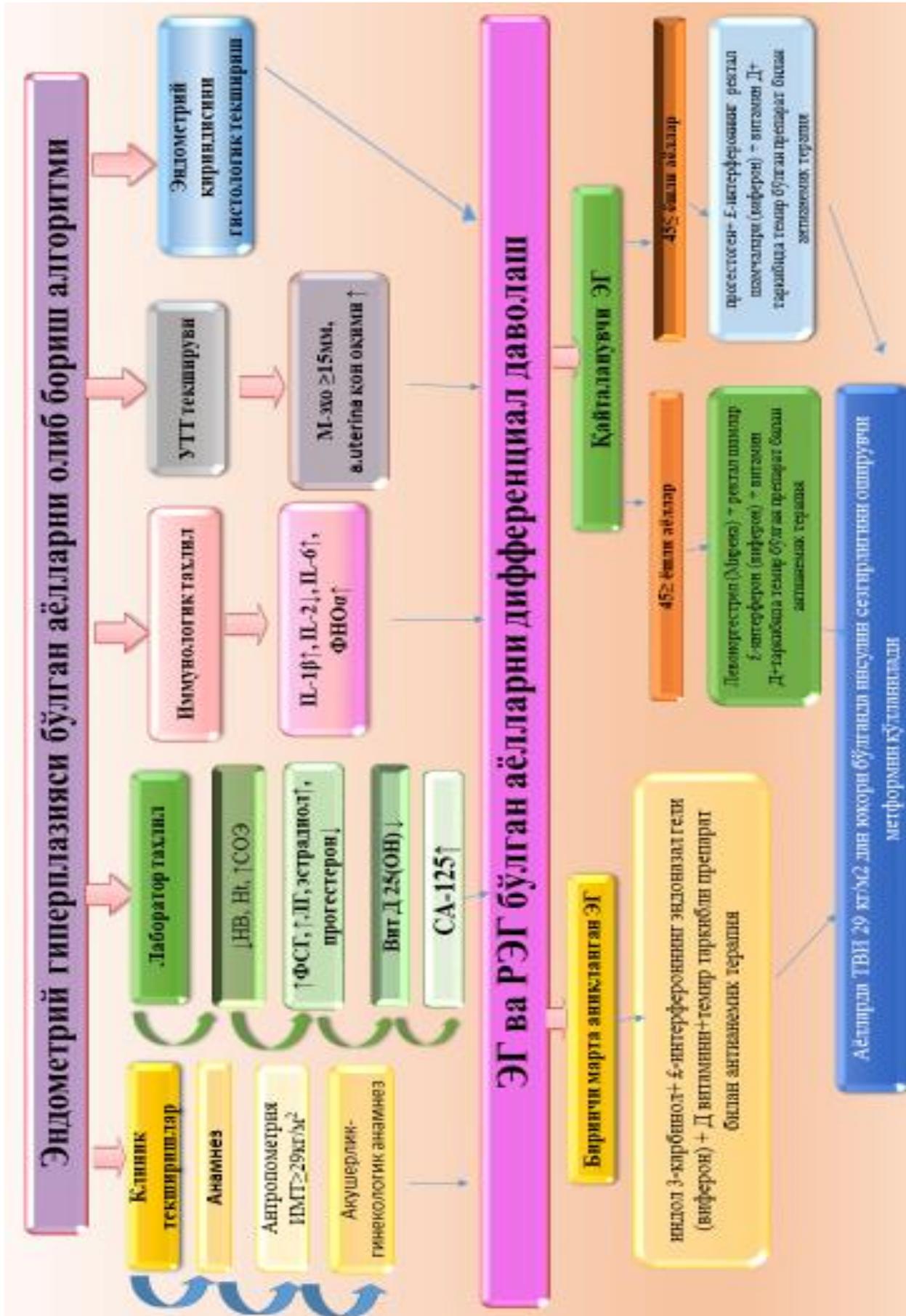
1. Перименопауза даврида ЭГ ривожланишининг асосий ва ишончли хавф омиллари қуйидагилар бўлиши мумкин: аёл организмнинг преморбит фони, ёши (48 дан 51 ёшгача - 47%), тухумдон-ҳайз циклининг бузилиши, абортлар, анамнезда бепуштлик, метаболик синдромлар ва, хусусан, ортиқча тана вазни (ТВИ > 29 кг/м²), экстрагенитал патология (асосий гуруҳда 5 баравар кўп учради), кичик чаноқ аъзоларининг сурункали яллиғланиш жараёнлари ҳамда контрацепция мақсадида бачадон ичи воситасидан фойдаланиш (55,2%).

2. Рецидивланувчи эндометрий гиперплазияси ривожланишини башорат қилувчи маркерлар қуйидагилар бўлиши мумкин: АҚКнинг клиник намоён бўлиши ва унинг такрорланиши, қизил қон кўрсаткичларининг ўзгариши (гемоглобин, гематокрит, эритроцитлар миқдорининг камайиши ва ЭЧТнинг ошиши), гонадотроп гормонлар ва эстрогенлар даражасининг тартибсиз кўтарилиши билан бирга прогестерон ажралишининг пасайиши, D-25ОН витамини концентрациясининг камайиши (\downarrow 18,9 нг/мл), СА-125 онкомаркери миқдорининг ошиши, CD25+ ва CD95+ эрта ва кечки фаоллаштириш маркерлари концентрациясининг пасайиши, IL-1 β , IL-6, ФНО α интерлейкинлари даражасининг кўтарилиши билан биргаликда ИЛ-2 нинг пасайиши, шунингдек эндометрий қалинлигининг ошиши (М-эхо \geq 15мм) ҳамда мураккаб гистоморфологик манзаранинг кўпроқ учрашлиги.

3. Тизимли ва маҳаллий яллиғланиш олди цитокинлар даражасини гуруҳлар ўртасида таққосланганда, маҳаллий даражада ИЛ-1 β 1,4 баравар, ИЛ-6 1,5 баравар, ФНО α 1,2 баравар юқори, ИЛ-2 даражаси эса 1,8 баравар паст эканлиги аниқланди. Бу маҳаллий яллиғланиш жараёнининг юқори ахборот берувчи даражасини кўрсатади ва эндометрий гиперплазиясининг қайталаниш хавфини оширади.

4. Қайталанувчи эндометрий гиперплазияси ривожланишида биокимёвий, инструментал ва иммунологик маркерлар ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар ўрганилганда, эндометрий қалинлиги кўрсаткичлари ва СА-125 онкомаркери ($r=0,78$) ўртасида юқори тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик, шунингдек, эндометрий қалинлиги кўрсаткичлари ва D-25(ОН) витамини ($r=-0,76$) ўртасида кучли тесқари корреляцион боғлиқлик аниқланди. Яллиғланиш олди цитокини ФНО- α ва СА-125 онкомаркери ўртасидаги корреляция биринчи асосий гуруҳда ўртача тўғри корреляцияни ($r=0,67$), иккинчи асосий гуруҳда эса кучли корреляцияни ($r=0,83$) кўрсатди. Бу эндометрий гиперплазиясини ташхислашда ва ПЭГ га ўтишини эрта башорат қилишда ушбу кўрсаткичлардан фойдаланишнинг ишончилигини тасдиқлайди.

5. Олинган лаборатория, инструментал ва иммунологик маълумотларни таққослаш асосида перименопауза давридаги аёлларни олиб бориш ва даволашга табақалаштирилган ёндашув ишлаб чиқилди. Бу эса даволаш самарадорлигини I асосий гуруҳда 90,1% га ва II асосий гуруҳда 85% га оширишни таъминлади.



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04.30.04. 2022.Tib.93.02 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНА**

НУРХАНОВА НИЛУФАР ОДИЛ КИЗИ

**ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ
ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В
ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

Бухара – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за № В2022.3.PhD/Tib2997

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имении Абу Али ибн Сино.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский и английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.bsmi.uz) и в информационно-образовательном портале "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Туксанова Дилбар Исмаевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Каримова Нилуфар Набижановна**
доктор медицинских наук, профессор

Иванова Оксана Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский университет**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/.30.04.2022.Tib.93. при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Гиждуван, дом 23. Тел./факс: +99865 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, e-mail:buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Гиждуван, дом 23. Тел./факс: +99865 223-00-50, Web сайт: www.bsmi.uz, e-mail:buhme@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки №__ «__» _____ 2025 года).

Д.Т.Ходжиева

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

Н.Ш.Ахмедова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук (DSc), доцент

Г.А.Ихтиярова

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук (DSc), профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире увеличение числа аномальных кровотечений среди женщин в перименопаузальном периоде становится не только медицинской проблемой, но и социальной, в том числе одним из сложных и наиболее тяжелых осложнений гиперплазии эндометрия, являющейся основной причиной аномальных кровотечений, является рак эндометрия, который за последнее десятилетие стал приоритетным направлением здравоохранения, требующим изучения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO), рак эндометрия занимает второе место после рака молочной железы среди причин смерти женщин перименопаузального возраста. Это, в свою очередь, требует совершенствования критериев ранней диагностики, прогнозирования исходов и лечения развития гиперпластических процессов эндометрия.

Во всем мире проводится ряд научных исследований с целью повышения роли иммунологических, биохимических, иммуногистохимических и генетических маркеров в диагностике гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста и повышения эффективности мер, направленных на снижение атипичных процессов эндометрия. Однако, "... несмотря на развитие новых, современных методов диагностики, профилактики и лечения во всем мире, сохраняется тенденция к регулярному росту заболеваемости раком эндометрия..."¹ Согласно статистике, в период с 2020 по 2023 год рост заболеваемости раком эндометрия составил около 20%, а смертность - более 30%. Российская Федерация не осталась в стороне, и за 10 лет заболеваемость раком эндометрия увеличилась с 119,9 до 175,5 на 100000 населения.

В нашей стране проводится ряд реформ и научно-исследовательских работ, направленных на повышение эффективности оказания специализированных медицинских услуг населению и их организацию на основе мировых стандартов, раннюю диагностику заболеваний, встречающихся у женщин перименопаузального возраста, снижение их осложнений. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как "...улучшение качества квалифицированного обслуживания населения в первичной медико-санитарной службе..."² Исходя из этих задач, в том числе разработка новых подходов к ранней диагностике и лечению риска аномального маточного кровотечения у женщин в период перименопаузы имеет важное значение для разработки новых подходов к ранней диагностике и лечению.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, установленных в Указах Президента Республики

¹ Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29313949

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

Узбекистан No УП-60 от 28 января 2022 года "О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы" и No УП-6110 от 12 ноября 2020 года "О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ, проводимых в системе здравоохранения," Постановлениях Президента Республики Узбекистан No ПП-4891 от 12 ноября 2020 года "О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике" и No ПП-3071 от 20 июня 2017 года "О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы," а также в других нормативно-правовых документах, относящихся к данной сфере деятельности.

Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Данное исследование является VI частью Республиканского проекта развития науки и технологий. Оно проводилось в соответствии с приоритетным направлением «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. За последние два десятилетия наблюдается значительный рост числа случаев рака эндометрия (РЭ) у женщин. Согласно статистическим данным США, заболеваемость РЭ увеличилась почти на 60% за последние 20 лет. По прогнозам Национального института рака США, до 3,1% женщин в течение жизни столкнутся с этим диагнозом. Учитывая рост распространенности таких факторов риска, как сахарный диабет и ожирение, ожидается дальнейшее увеличение числа новых случаев РЭ: до 82 000 в 2020 году и до 122 000 в 2030 году. Для сравнения, в 2010 году было зарегистрировано около 52 000 новых случаев. Важно отметить, что рак эндометрия – это неоднородное заболевание. Опухоли эндометрия могут значительно отличаться по своей структуре и клеточному составу (Alcázar J.L.,2018; Ferrazzi E.,2019; Caspi B.,2020).

По данным Российской Федерации прирост данной патологии составил 65% и в настоящее время РЭ занимает 2-е место после рака молочной железы, но о частоте гиперплазии эндометрия (ГЭ), которая может являться фоном для развития атипичической гиперплазии эндометрия, малочисленны. Частота встречаемости ГЭ составляет 3,4%, а по данным отечественных авторов – от 15 до 50%. Вместе с тем эти данные представляют крайне интересными и важными для оценки истинного масштаба проблемы. По данным НЦАГ по имени академика В. И. Кулакова за 5- летний период частота выявления ПГЭ составила-3,7%, АГЭ- 0,6% (Адамян Л.В., 2019; Капитанова О.В., 2020; Бантыш Б.Б., 2021).

В нескольких исследованиях, проведенных в нашей Республике проанализировано более 1500 гистологических исследований эндометрия и выявлено, что частота гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном возрасте составляла 67,4%, а в перименопаузе - 66,5%, а в постменопаузе- 51,9%. Пациентки с диагнозом атипичической гиперплазии эндометрия имеют риск развития рака эндометрия в 45 раз выше по сравнению с популяционной группой. Риск развития РЭ при ГЭ без атипии эндометрия

составляет 4,6% при 19- летнем периоде наблюдения (Агабабян Л.Р., Закирова Г.Ю., 2017; Абдулкадырова З.К., 2019).

Высокая частота рецидивов гиперплазии эндометрия требует поиска новых подходов к лечению. Одним из ключевых вопросов остается определение факторов риска рецидива и предсказание индивидуального ответа на терапию. Отсутствие надежных диагностических критериев рецидивов ГЭ и ее формирования в патологическую гиперплазию эндометрия, как и предикторов ее прогрессии в эндометриоидную аденокарциному, обоснует целесообразности контроля оценки эффективности проведения длительной гормонотерапии мониторинга морфологического исследования и выбора адекватной тактики ведения пациенток с целью предотвращения неблагоприятного ее исхода.

Несмотря на проведенных многих научных исследований по данной патологии, их влияния на повышение риска развития малигнизации процесса и тактика ее ведения, вопросы прогнозирования, ранней диагностики и лечения субклинических ее форм до сих пор остаются не до конца изученными и научно обоснованными.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте в рамках плана научно-исследовательских работ №03.2019.PhD148 "Раннее выявление, диагностика и разработка новых методов лечения и профилактики патологических факторов, влияющих на здоровье населения Бухарского оазиса в пост-COVID-19 периоде (2022-2026 гг.)".

Цель исследования. Путем определения маркеров прогнозирования ранней диагностики гиперплазии эндометрия разработать адекватную тактику ведения, лечения женщин в перименопаузальном периоде.

Задачи исследования:

на основании клинической диагностики определить прогнозирующие риски развития гиперплазии эндометрия и разработать адекватную тактику диспансеризации женщин в позднем репродуктивном возрасте;

определить значимость лабораторных и функциональных методов исследования в субклинической диагностике рецидивирующих форм гиперплазии эндометрия и их роли в ранней диагностике формирования патологической гиперплазии эндометрия;

изучить сравнительный анализ системного и локального цитокинового статуса у женщин с гиперплазией эндометрия в период перименопаузального перехода;

определить корреляционную взаимосвязь между биохимическими, инструментальными и иммунологическими маркерами в развитие рецидивирующей гиперплазии эндометрия;

на основании выявленных маркеров диагностики разработать алгоритм ведения женщин с гиперплазией эндометрия и рецидивирующих её форм, а также выбора дифференцированно обоснованной тактики ведения и лечения женщин в перименопаузальном периоде.

Объектом исследования были 78 женщин в перименопаузальном периоде обратившимся аномальными маточными кровотечениями в Бухарский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и 36 женщин с физиологическим течением перименопаузального периода из списка 5-й семейной поликлиники города Бухары в 2022-2024 гг.

Предметом исследования явились венозная кровь, сыворотка крови, соскоб эндометрия и аспират из полости матки пациенток для оценки основных биохимических, гормональных, иммунологических и гистологических показателей.

Методы исследования. В исследовании использованы общеклинические, функциональные, биохимические, гормональные, иммунологические, ультразвуковые, гистологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

сформулированы факторы риска, приводящие к гиперплазии эндометрия (анемия, варикозное расширение сосудов, ожирение, сахарный диабет 2 типа) и выявлены ранние диагностические маркеры, предсказывающие рецидивирующую гиперплазию эндометрия (снижение концентрации маркеров ранней и поздней активации CD25+ и CD95+, снижение IL-2 в сочетании с повышением уровня провоспалительных интерлейкинов на местном уровне);

проведен сравнительный анализ интерлейкинов IL-1 β , IL-2, IL-6, ФНО- α на системном и локальном уровнях при гиперплазии эндометрия в перименопаузальном периоде, а также впервые обоснована роль витамина D при гиперплазии эндометрия и рецидивирующей гиперплазии эндометрия;

при повторном развитии гиперплазии эндометрия выявлена высокая прямая корреляционная связь между показателями толщины эндометрия и онкомаркером СА-125, а также сильная обратная корреляционная связь между показателями толщины эндометрия и витамином D-25(OH). Кроме того, выявлена прямая сильная корреляционная связь между провоспалительным цитокином ФНО- α и онкомаркером СА-125;

на основании прогностических признаков гиперплазии эндометрия и рецидивирующей гиперплазии эндометрия впервые выбрана оптимальная тактика клинического обследования и ведения женщин, а также разработана индивидуализированный алгоритм лечения и своевременно оценена его эффективность.

Практическая значимость работы заключается в следующем:

путем лабораторной и функциональной диагностики определены прогнозирующие риски развития гиперплазии эндометрия и разработано адекватная тактика диспансеризации женщин в позднем репродуктивном возрасте;

доказано роли стероидных гормонов, нарушений цитокинового статуса в развитии пролиферативных процессов в эндометрии в пери-менопаузальном периоде жизни женщин;

оценена значимость ранних маркеров функциональных и морфологических методов исследования в субклинической диагностике рецидивирующих форм гиперплазии в пери-менопаузальном периоде;

разработаны методы выявления факторов риска в развитии патологической гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде и определены меры ее профилактики;

определены основные маркеры доклинической диагностики, рецидивирующей ГЭ, оптимальные методы ведения, лечения оценка их эффективности и своевременного выбора хирургической тактики для перспективных достижений благополучного ее исхода.

Достоверность полученных результатов подтверждена соответствием использованных в работе подходов и методов, теоретических сведений полученных результатов, методически правильным проведением исследований, достаточным количеством обследованных пациенток, лабораторных, функциональных, гормональных, иммунологических, гистологических методов и статистической обработкой полученных данных, а также сопоставлением результатов исследования с результатами зарубежных и отечественных исследователей. Полученные результаты исследования основаны на том, что заключения компетентных организаций относительно результатов получены и подтверждены ими.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в результате определения анамнестических, биохимических показателей, гормонального фона, воспалительных и иммунологических маркеров, ультразвуковых и гистологических показателей эндометрия способствуют ранней диагностике и прогнозированию гиперплазии и рецидивирующей ГЭ, также разработка комплексных лечебных мероприятий вносят значительный вклад в совершенствование научных исследований в области акушерства и гинекологии. Полученные результаты объясняются тем, что они позволяют определить новые аспекты в теоретической и практической медицине.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанные научные выводы полезны для изучения биохимического, гормонального и иммунологического статуса женщин с гиперплазией эндометрия, а также ранней диагностике факторов риска ГЭ, кроме этого изучение этих показателей помогают избежать осложнения и переход в малигнизацию процесса в эндометрии у женщин перименопаузального перехода. На основании полученных результатов разработанный алгоритм прогнозирования и ранней диагностики субклинических форм патологической гиперплазии эндометрия (ПГЭ) и подобранная дифференцированная тактика ведения пациенток будет способствовать резкому снижению развития онкологической патологии в репродуктивную систему женщин в перименопаузальном периоде жизни.

Внедрение результатов исследования.

На основании полученных научных результатов по определению и оценке роли цитокинового статуса и биохимических маркеров в ранней диагностике гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузе:

первая научная новизна: сформулированы факторы риска, приводящие к гиперплазии эндометрия (анемия, варикозное расширение сосудов, ожирение, сахарный диабет 2 типа) и выявлены ранние диагностические маркеры, предсказывающие рецидивирующую гиперплазию эндометрия (снижение концентрации маркеров ранней и поздней активации CD25+ и CD95+, снижение IL-2 в сочетании с повышением уровня провоспалительных интерлейкинов на местном уровне). **Социальная эффективность:** учитывая ведущую роль гинекологических, соматических и метаболических факторов, приводящих к гиперплазии эндометрия в перименопаузальном периоде, направлена на раннее выявление их причинных факторов. Раннее прогнозирование предраковых заболеваний достигнуто на основе разработки дифференцированных профилактических мероприятий и предотвращения рецидивов гиперплазии эндометрия на основе ранних диагностических маркеров, прогнозирующих рецидивную гиперплазию эндометрия. **Экономическая эффективность:** 9 500 000 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях, будут сэкономлены в результате снижения потребности в стационарном лечении на 24% за счет внедрения методов лечения и профилактики путем выявления ранних диагностических маркеров;

вторая научная новизна: проведен сравнительный анализ интерлейкинов IL-1 β , IL-2, IL-6, ФНО- α на системном и локальном уровнях при гиперплазии эндометрия в перименопаузальном периоде, а также впервые обоснована роль витамина D при гиперплазии эндометрия и рецидивирующей гиперплазии эндометрия. **Социальная эффективность:** путем оценки результатов сравнительного анализа цитокинового статуса на системном и местном уровнях у женщин в перименопаузальном периоде с гиперплазией эндометрия, с использованием дифференцированных методов лечения, использованных в исследовании, и устранением дефицита витамина D, удалось снизить риск осложнений этой патологии в 2 раза, а также улучшить качество лечения. **Экономическая эффективность:** определены группы риска путем прогнозирования иммунологических изменений у женщин с гиперплазией эндометрия в перименопаузе. Благодаря комплексным лечебным мероприятиям, проведенным в этих группах риска, были предотвращены возможные опасные осложнения, а также сэкономлено 3850000 сумов за счет затрат на лечение осложнений;

третья научная новизна: при повторном развитии гиперплазии эндометрия выявлена высокая прямая корреляционная связь между показателями толщины эндометрия и онкомаркером СА-125, а также сильная обратная корреляционная связь между показателями толщины эндометрия и витамином D-25(ОН). Кроме того, выявлена прямая сильная корреляционная связь между провоспалительным цитокином ФНО- α и онкомаркером СА-125. **Социальная эффективность:** изучение значения прогностических клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических и гистологических маркеров у женщин с гиперплазией эндометрия в перименопаузе позволило предотвратить осложнения, которые могут развиваться позже, и в результате ранней диагностики удалось снизить количество пациенток, у которых могут

наблюдаться злокачественные опухоли. **Экономическая эффективность:** после применения предложенных методов обследования на период пребывания пациентки в стационаре срок пребывания женщин в стационаре сократился с 9 дней до 5 дней, если расходы на предыдущее обследование составили 1 524 000 сумов на 1 пациента, то при предложенном нами методе расходы составили 554 600 сумов, в течение года мы получили прибыль в размере 969 400 сумов на каждого пациента;

четвертая научная новизна: на основании прогностических признаков гиперплазии эндометрия и рецидивирующей гиперплазии эндометрия впервые выбрана оптимальная тактика клинического обследования и ведения женщин, а также разработана индивидуализированный алгоритм лечения и своевременно оценена его эффективность. **Социальная эффективность:** дальнейшее совершенствование методов лечения позволило улучшить качество жизни пациентов, предотвратить серьезные осложнения, сократить продолжительность койко-дней и сократить дни нетрудоспособности. **Экономическая эффективность:** благодаря примененному нами комплексному и дифференцированному методу лечения срок пребывания в стационаре сократился с 9 дней до 5 дней, и за счет этого требуется меньше лекарств на сумму 680 000 сумов (в среднем за 1 день расходуется 170 000 сумов лекарств). Заключение: раннее выявление гиперплазии эндометрия и рецидивирующей гиперплазии эндометрия, профилактика осложнений, связанных с этой патологией, и применение комплексного лечебного алгоритма позволили снизить эффективность лечения и риск рецидива заболевания. На основании полученных научных результатов разработана: методическая рекомендация «Совершенствование методов диагностики аномального маточного кровотечения у женщин в перименопаузальном периоде» (справка № 24-м/004 от 15.01.2024 года Экспертного Совета Бухарского государственного медицинского института). Данная методическая рекомендации позволили своевременно выявить гиперплазию эндометрия у женщин перименопаузального возраста, сократить уровень малигнизации и рецидива у этого контингента больных. Результаты полученные в ходе исследования были внедрены на практику здравоохранения, в том числе 2-й родильный комплекс Андижанского городского медицинского объединения Андижанской области и на практику филиала государственного учреждения «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка» Бухарской области (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 10 декабря 2024 года №10/53). Внедрения в практику полученных результатов способствует повышению качества диагностики и лечения женщин с гиперплазией эндометрия, снижению частоты осложнений, риски перехода в озлокачествления и летальности, снижению затрат на лечение и улучшению качества жизни пациенток в позднем репродуктивном периоде.

Апробация результатов исследования. Основные результаты диссертационной работы обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в том числе, на 5 международных и 3 республиканских.

Публикация результатов исследования. По тематике диссертационной работы опубликовано 21 научных работ, из них 8 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в частности 7 публикации в республиканских и 1 публикаций в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации состоит из 142 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и необходимость научно-исследовательской работы, описываются её цель и задачи, объект и предмет, показывается её совместимость с приоритетными направлениями развития науки и техники республики, ее научная новизна и практическая направленность. Описываются результаты, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, результаты исследования применяются на практике. Информация о структуре диссертации, опубликованных работ.

Первая глава диссертации под названием **«Актуальные концепции об гиперпластических процессах эндометрия в перименопаузальном периоде»** представлен обзор литературных данных на примерах зарубежных и отечественных литературных источников, на основе данных литературы проведен анализ современных взглядов по прогнозированию и оптимизации тактики ведения и лечения женщин с гиперплазией эндометрия в позднем репродуктивном периоде, диагностики гиперпластических процессов в зависимости от патогенеза, при этом выявлены не решенные или требующие выяснения аспекты этой проблемы. Первая глава завершается выводами, обобщающими проанализированный материал.

Вторая глава диссертации под названием **«Материалы и методы исследования женщин с гиперплазией эндометрия в перименопаузальном периоде»** описаны основные исследовательские материалы и методы, используемые в научной работе. Материалы исследования собраны на базе Бухарского филиала республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и 5-й семейной поликлиники города Бухары. Лабораторные анализы проводились в институте иммунологии и геномике человека АН РУз и частной клиники **«Sitodiagnostic»** с 2022 до 2024 года. Методы лабораторного исследования: гормональные и биохимические методы исследования были выполнены на устройстве изготовленные в Германии HUMA Reader HC, HUMAN GmbH, Кат, №16670, 2017г, в частной клинике **«Sitodiagnostic»** (Договор №1 20.01.2022). Иммунологические методы исследования проводилось в институте иммунологии и геномике человека АН РУз (Договор №6 16.03.2022) методом твердофазного иммуноферментного анализа (фотометр **“Multiskan Ascent”**, ThermoElectron, Финляндия) с использованием реактивов фирмы **“Вектор-Бест”**. Определялось концентрации интерлейкинов IL-1 β , IL-2, IL6 и ФНО α в системном и локальном уровне.

Ультразвуковое исследование матки и ее придатков проводилось на аппарате Volusion – P8 BT18 (GE Ultrasound Korea Ltd. 2018-08). Обработка результатов, полученных в ходе проведенных научных исследований, проводилась с использованием электронной таблицы Excel 2013 и статистического пакета SPSS Statistics 17.0 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Под наблюдением находились 114 женщин, из них 40 женщин с гиперплазией эндометрия которые составили первую основную группу, вторую основную группу составили 38 женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия и контрольную группу составили 36 женщин физиологическим течением перименопаузального периода.

Возрастная категория больных варьировалась от 45 до 55 лет, составляя в среднем около 49 ± 2 лет. При изучении вид занятости женщин выявлено, что в основной группе работницы физического труда было почти в 2 раза больше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

При анализе данных соматической мы выяснили что, заболевания органов желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, варикозная болезнь диагностировались чаще, чем другие преморбитные состояния, но на первом месте была анемия различной степени. Сравнительный анализ показывает, что у женщин основной группы экстрагенитальная патология выявляется в 5 раз чаще, чем у женщин контрольной группы.

При изучении индекса массы тела (ИМТ) в исследуемых группах, выявлено что в двух основных группах пациенток с избыточным весом и ожирением достоверно больше чем в контрольной группе, который составлял 27,8%, 22,3% в II группе и 35,4%, 38,1% в III группе соответственно ($p < 0,001$).

Результаты изучения гинекологического анамнеза показали, что гинекологические патологии и вмешательства достоверно больше встречались в третьей исследуемой группе. Особенно в данном плане лидирующее место заняли воспалительные заболевания органов гениталий - составляя 19,4% в I контрольной группе, 22,5, 39,5% во II и III основной группе соответственно ($p < 0,001$).

Изучая анамнез женщин в исследуемых группах мы определили, что в контрольной группе 71% пациенток, состояли в браке, а в основной группе данный показатель был 58,2% ($p < 0,001$). При этом незамужние составили 6% и 8,1%, а 23% контрольной и 33,7% основной группы были разведены.

Кроме того, в результате обследования женщин выделенных групп нами было установлено, что характер менструальной функции в обеих группах не имел существенных различий. Средний возраст менархе в основной группе составил $\pm 14,0$ и $\pm 14,5$ лет, в контрольной группе $\pm 13,2$ лет ($p > 0,05$). Продолжительность менструального цикла колебалась от 25 до 32 дней, в среднем составила в основной группе 28-30 дня, в группе контроля 26-27 дней ($p > 0,05$). Длительность кровянистых выделений не имела достоверных различий в основных исследуемых группах составляя $8,2 \pm 0,5$ и $8,6 \pm 0,6$ дней, а кровопотеря у всех была расценена как значимо обильное. Болезненность при наступлении менструации тоже влияет на качество жизни в перименопаузальном

периоде оно было оценено по степени тяжести болевых ощущений. Дисменорея III степени встречалась в 4 раза чаще в рецидивирующей группе.

Сравнительные показатели используемых методов контрацепции в исследуемых группах пациенток показало, что женщины в 55 % случаев пользовались ВМС ($p < 0,001$). Самый низкий процент составил гормональные методы контрацепции.

В третьей главе диссертации «**Результаты собственных исследований**» представлены результаты клинико-лабораторных и инструментально-гистологических обследования 114 женщин.

Сравнительные данные гормонального статуса в исследуемых группах показало, что содержание в крови ФСГ был высоким в 2-2,5 раза в сравнении с контрольной группой. В двух основных группах ЛГ также был высоким в сравнении с контрольной группой, составляя 28,8 и 33,4 mIU/ml. Соотношение ЛГ на ФСГ был 1,2 в трех группах. Показатели эстрадиола был выше в 1,5 раза, чем в контрольной группе, но заметным был снижение прогестерона в 2-2,5 и более раз. Несмотря на относительное повышение ФСГ, концентрация эстрадиола было относительно повышенным в основной группе, это объясняется тем, что с возрастом наряду с истощением фолликулов также снижается число рецепторов к гонадотропинам, что и отражалась в наших исследованиях.

Перименопаузальный возраст - опасен в плане роста онкологических заболеваний, мы пациенткам провели анализ на онкомаркёры СА-125 и СА-15-3 для исключения онкологических процессов в яичнике и молочной железе и для выявления чувствительности этих анализов при патологии эндометрия, а также для контроля эффективности лечения. Показатели титра онкомаркёра СА-15-3 в основной группе превышал в 1,4 и 2,1 раз, чем в контрольной группа женщин идентичного возраста, хотя эти показатели были в пределах референтных значений. Колебания показателя онкомаркёра СА-125 составило в среднем 9,15 в первом, 19,1 и 81,3 Ед/мл во II и III группе соответственно. У пациенток I и II группы эти показатели были в пределах нормы, а у пациенток III рецидивирующей группе 76,3% пациенток достигали очень высоких значений (рис. 1).

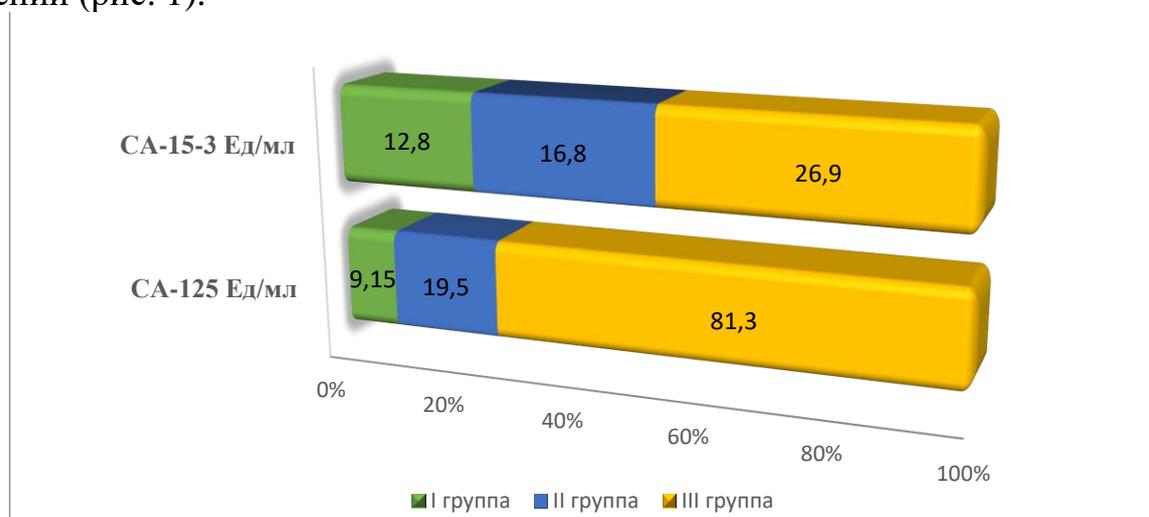


Рисунок 1. Сравнительные данные онкомаркёров в исследуемых группах женщин, n=114 (%).

Сравнительный анализ показателей периферической крови у исследуемых пациенток показало, что почти все параметры достоверно отличались от данных референтных. Если показатели количества эритроцитов, гемоглобина, ЦП, гематокрита и тромбоцитов периферической крови были сниженными, то количество лейкоцитов, п/я и с/я нейтрофилов, моноцитов и СОЭ оказались достоверно повышенными. Только относительное количество лимфоцитов изменились разнонаправленно. Выявленные нарушения указывают на наличие развития патологического процесса, протекающего с нарушением гемодинамики, а также напряженности в иммунной системе организма.

Показатель витамина Д в основной группе оказалась в 1,3 и 1,4 раза ниже, чем концентрации в контрольной группе. Исходя из вышеуказанных полученных нами данных можно утверждать, что у всех больных исследуемых групп выявлена недостаточность уровня витамина Д, она имела прямую связь со степенью нарастания уровня пролиферативных процессов (табл.1).

Таблица 1.

Сравнительные данные специфических маркеров у пациенток с ГПЭ и здоровых женщин перименопаузального возраста

Показатели	Референтные колебания	Контроль ная группа, (n=36)	1-я основная группа, (n=40)	2-я основная группа, (n=38)
25(ОН)Д нг/мл	30-100	26,8±1,22	20,5±0,88**	18,9±1,06***^

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (* – p<0,05, ** – p<0,01), ^ – различия достоверны по сравнению с данными 1-й группы (^ – p<0,05).

Из функциональных методов исследования нами был применен УЗИ – исследования во всех исследуемых группах.

Таблица 2.

Сравнительные данные толщины эндометрия у пациенток с ГПЭ и здоровых женщин перименопаузального возраста

Показатели	Контрольная группа, (n=36)	1-я основная группа, (n=40)	2-я основная группа, (n=38)
Толщина эндометрия М-эхо (мм)	9,6±0,26	20,3±0,80***	23,9±1,02***^

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (*** – p<0,001), ^ – различия достоверны по сравнению с данными 1-й группы (^ – p<0,05).

Как видно из вышеуказанной таблицы если в контрольной группе данный показатель составил в среднем 9,6±0,26 мм., в 3-ей группе средние показатели толщины эндометрия составило 23,9±1,02 мм, а у пациенток 2-ой группы они имели схожие результаты составляя 20,3±0,80мм, границы были ровными и четкими.

При гистологическом анализе первой основной группы выявление железистой гиперплазии и железистой ГЭ на фоне хронического воспаления превалировала по сравнению второй группы. Железисто-кистозная ГЭ в первой основной группе не обнаружено, тогда как во второй основной группе он был верифицирован в 8 раз. Железисто-кистозная ГЭ на фоне хронического воспаления было определено в первой группе у 2 пациенток, тогда как во второй основной оно было констатировано в 5 раз больше. Гормонально-измененная слизистая оболочка матки выявлено в 8 и 5 случаев в вышеуказанных группах. В ходе исследования было определено только 1 случай аденокарциномы во второй группе.

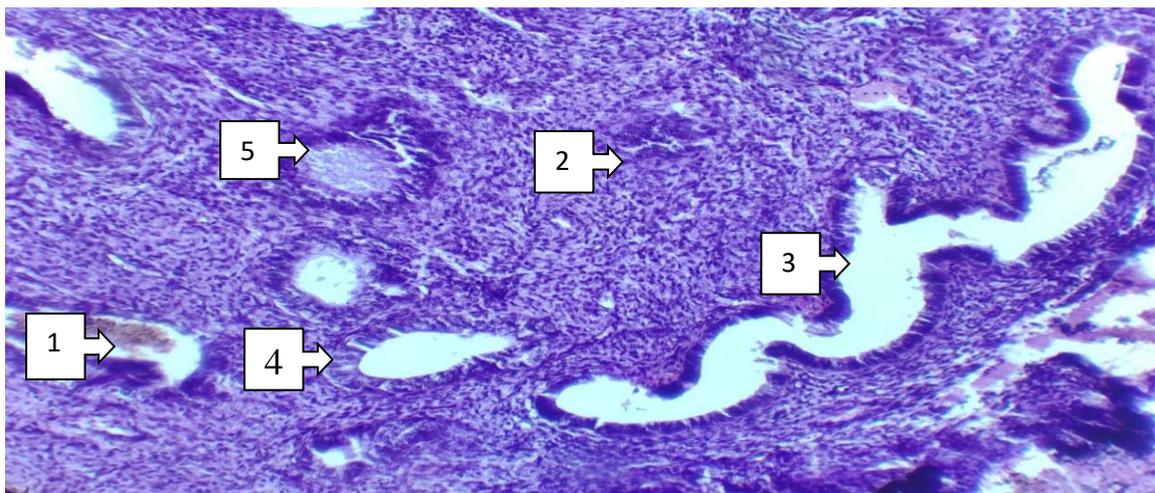


Рисунок 2. Железистая гиперплазия эндометрия. Окраска Гематоксилин-эозин. Выраженная васкуляризация с тромбозом (1). Строма имеет волокнистое строение, состоит из мелких фибробластоподобных клеток (2). Железы эндометрия различной формы, некоторые железы кистозно растянуты, гиперплазированы (3). Эпителий желез с гиперхромными ядрами (4). В просветы желез секреторная масса (5).

При анализе гистологической картины **железистой гиперплазии** обнаружена выраженная васкуляризация с тромбозом (рис.2). Железы эндометрия имели различные формы, некоторые железы были растянуты и гиперплазированы, а при **железистой гиперплазии на фоне эндометрита** строма имела волокнистое строение, состояла из мелких фибробластоподобных клеток с слабым отеком и лимфоцитарным инфильтратом. При гистологической картине **железисто-кистозной ГЭ** железы эндометрия имели различные формы, они были кистозно расширенными, гиперплазированы. В просвете желез определялась секреторная масса (рис.3).

При **железисто-кистозной ГЭ на фоне хронического воспаления**, кроме вышеуказанных элементов определялись элементы воспаления: лимфоциты, макрофаги. Гистологические результаты при аденокарциноме показывало увеличение размеров железистых структур и их плотное расположение, а также неправильное деления и становление их атипичными, которое было выявлено в одном случае.

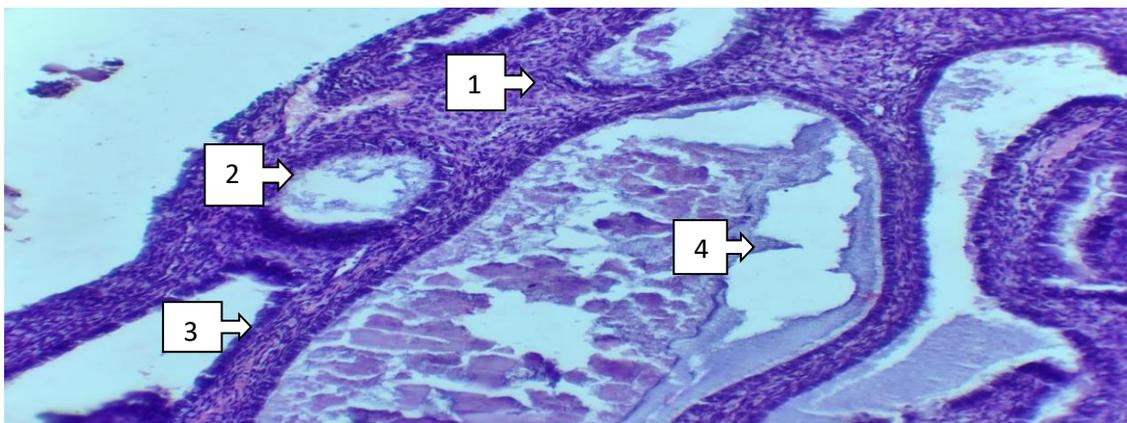


Рисунок 3. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Окраска Гематоксилин-эозин. Железы эндометрия различной формы, кистозно расширены, гиперплазированы (1). Строма имеет волокнистое строение, состоит из мелких фибробластоподобных клеток (2). Эпителий желез с гиперхромными ядрами (3). В просветы желез секреторная масса (4).

В четвертой главе диссертации «**Особенности иммунной системы при гиперплазии эндометрия в перименопаузальном периоде**» представлены результаты иммунологических методов исследования 114 женщин. Иммунологический отклик, независимо от того, доминирует ли гуморальная или клеточная реакция, начинается с активации процесса пролиферации. Один из критериев этой пролиферации может быть связан с изменением количества лимфоцитов. Для оценки активации лимфоцитов у женщин с гиперплазией эндометрия мы использовали маркер ранней активации - CD25+ рецептор интерлейкина-2 и уровень экспрессии CD95+, который отражает их готовность к апоптозу. При сравнительном анализе полученных данных абсолютных значений CD25+ лимфоцитов составило $285,4 \pm 7,44$ мкл в первой основной группе и $245,4 \pm 4,41$ мкл в второй основной группе, что показывает уменьшение в 1,24 раза между группой контроля и группой ГЭ, а также в 1,44 раза между первой и третьей группой. Уровне абсолютных значений CD95+ лимфоцитов также наблюдалось уменьшение от контроля до рецидивирующей группы, составляя $436,4 \pm 5,81$ мкл в I группе, $360,2 \pm 4,14$ мкл и $325,6 \pm 3,65$ мкл во II и III группе соответственно.

Сравнение относительных значений CD25+ лимфоцитов в периферической крови у пациентов показало, что первой основной группе показатели были снижены в 1,095 раз и составили $18,8 \pm 0,76$ по сравнению с контрольной группой, где данный показатель составил $20,6 \pm 0,88$, а значения рецидивирующей группы ($15,9 \pm 0,58$) по сравнению с контролем снижено в 1,3 раза.

При сравнительном анализе относительного значения CD95+ клеток между тремя группами также наблюдалось уменьшение от контроля до рецидивирующей группы, составляя $25,3 \pm 0,68$ в I группе, $23,7 \pm 0,69$ и $21,1 \pm 1,10$ во II и III группе соответственно.

Таким образом, уменьшение экспрессии CD25+ и CD95+ лимфоцитов при гиперплазии эндометрия указывает на дисбаланс процессов пролиферации и клеточного апоптоза в иммунной системе, которые связаны не только с патогенезом и развитием данного заболевания, но и с другой сопутствующей патологией.

Для уточнения роли цитокинов в патогенезе ГЭ нами были изучены концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ6 и ФНО α в сыворотке крови (табл.3).

При сравнительном анализе уровня цитокинов в каждой обследованной группе было обнаружено, что уровень ИЛ-1 β у пациентов с гиперплазией эндометрия превышает уровень контрольной группы в 2,83 раза, а с группой рецидивирующей гиперплазией эндометрия в 3,37 раза. Уровень ИЛ-2 в группе ГЭ составил 7,39 пг/мл, что ниже уровня контрольной группы в 1,19 раза, а в группе, рецидивирующей ГЭ в 1,49 раз. Обе группы с гиперплазией эндометрия демонстрируют снижение синтеза ИЛ-2.

Таблица 3.

Уровень провоспалительных цитокинов у обследованных пациентов, пг/мл

Группы	ИЛ-1 β	ИЛ-2	ИЛ-6	ФНО α
Контроль	6,33 \pm 0,49	8,75 \pm 0,49	5,67 \pm 0,40	25,7 \pm 0,99
ГЭ (n=40)	17,9 \pm 0,82***	7,39 \pm 0,43*	18,4 \pm 0,90***	55,2 \pm 1,46***
Рец. ГЭ (n=38)	21,3 \pm 1,01*** \wedge	5,87 \pm 0,29** \wedge	18,6 \pm 1,84***	67,6 \pm 1,95*** \wedge

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001), \wedge – различия достоверны по сравнению с данными 1-й группы (\wedge – p<0,05).

Концентрация ИЛ-6 значительно повышена у женщин с ГЭ и во второй группе по сравнению с контрольной группой. Разница между ГЭ и контрольной группой составила 3,25 раз, а между рецидивирующей ГЭ и контрольной группой - 3,28 раза. Сравнительный анализ между двумя группами выявил, что у пациентов первой и второй группы синтез ФНО α достоверно повышается по сравнению с группой контроля. Разница между группой составила 2,14 и 2,64 раза.

Таким образом, обнаруженные изменения иммунных показателей были общими для различных форм гиперплазии эндометрия. Поскольку нарушения в общей иммунной системе при гиперплазии эндометрия чаще всего связаны с сопутствующими заболеваниями, а не с общими механизмами развития гиперпластических процессов в эндометрии, поэтому возникает необходимость изучения местных иммунных реакций для лучшего понимания основных механизмов развития гиперпластических процессов. С этой целью следующим этапом нашего исследования было изучение цитокинов в локальном уровне (табл. 4).

При сравнительном анализе цитокинов локального уровня было определена увеличение уровня ИЛ-1 β в 4,7 раза в группе ГЭ и в 5,6 раза в группе рецидивирующего ГЭ по сравнению с контролем, а концентрация ИЛ-2 уменьшился в 1,52 раза в группе ГЭ и в 1,82 раза в группе рецидивирующего ГЭ по сравнению с контролем. Уровень ИЛ-6 увеличивается в 3,8 раза в I группе и в 4,7 раза во II основной группе по сравнению с контролем, также показатель ФНО α увеличивается в 4,6 раза в I и в 5,8 раза в второй основной группе по сравнению с контролем.

Таблица 4.

**Локальный уровень провоспалительных цитокинов у
обследованных пациенток, пг/мл**

Группы	IL-1 β	IL-2	IL-6	ФНО α
Контроль	5,21 \pm 0,40	6,28 \pm 0,23	5,67 \pm 0,42	14,1 \pm 0,68
ГЭ (n=40)	24,5 \pm 0,67***	4,15 \pm 0,24**	21,6 \pm 0,48***	64,7 \pm 0,95***
Рец. ГЭ (n=38)	29,2 \pm 0,13*** [^]	3,45 \pm 0,12*** [^]	26,8 \pm 0,10*** [^]	82,6 \pm 3,78*** ^{^^}

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$), ^ – различия достоверны по сравнению с данными 1-й группы (^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$).

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что у женщин в перименопаузальном периоде в группах ГЭ и рецидивирующего ГЭ сопровождается значительным изменением уровней локальных ключевых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, ФНО α), что отражает степень воспалительного процесса и изменение иммунного ответа.

Также нами изучена корреляционная связь между биохимическими, инструментальными и иммунологическими показателями.

С целью определения является ли онкомаркёр СА-125 и вит Д предиктором развития рецидивирующей гиперплазии эндометрия был изучен линейный коэффициент корреляции (коэффициент корреляции Пирсона) между толщиной эндометрия, так как увеличение толщины эндометрия является маркером гиперплазии эндометрия. По нашим исследованиям степень корреляционной зависимости между толщиной эндометрия и СА-125 составил $r=0,64$ и $r=0,78$ во II и III группе соответственно, имея среднюю и сильную прямую корреляционную связь (рис.4).

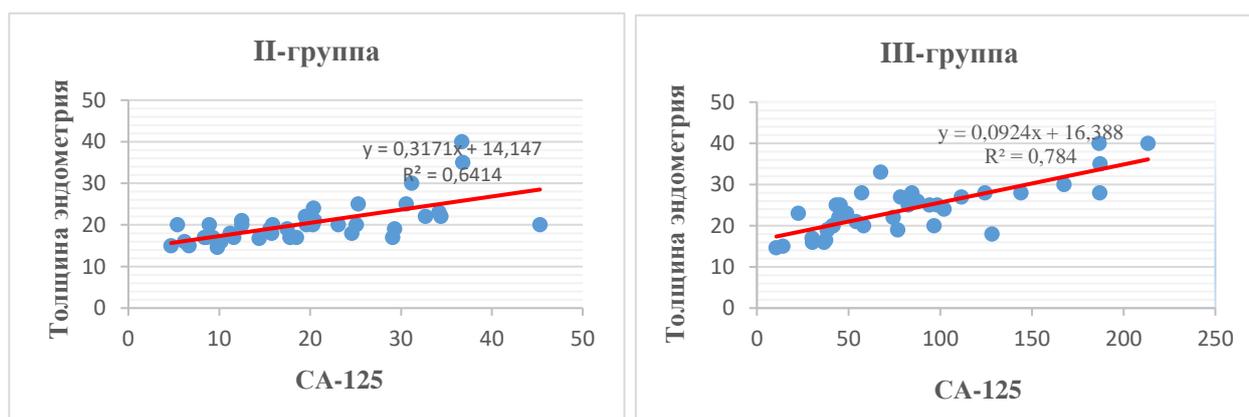


Рисунок 4. Линейная корреляция между толщиной эндометрия и онкомаркёром СА-125.

Тогда как корреляционной зависимости между толщиной эндометрия и витамина Д показала среднюю и сильную обратную корреляционную связь, составляя $r=-0,59$ и $r=-0,76$ в основных группах (рис.5).

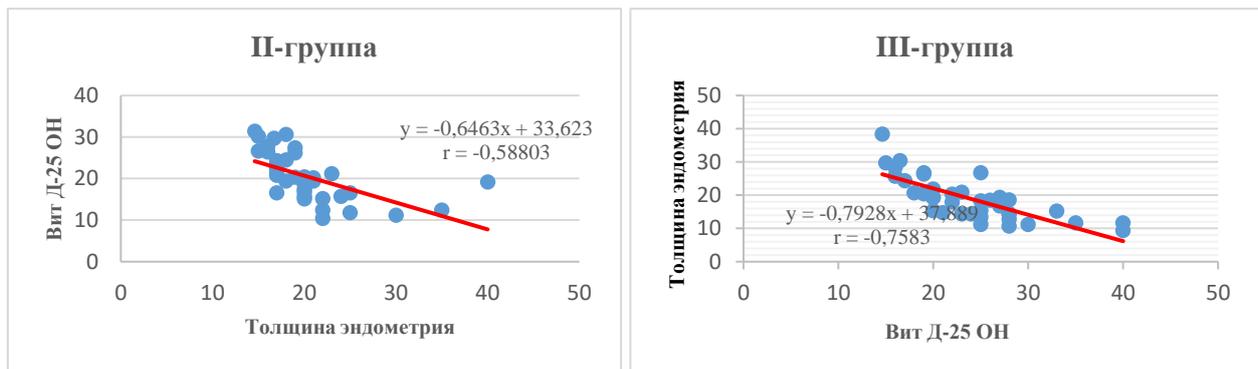


Рисунок 5. Линейная корреляция между толщиной эндометрия и витамином Д.

Также нами изучена корреляционная связь между показателями ФНОα и СА-125. При этом в первой основной группе $r=0,67$ и во второй основной $r=0,83$ что, соответствовала средней и сильной прямой корреляционной связи соответственно (рис.6).

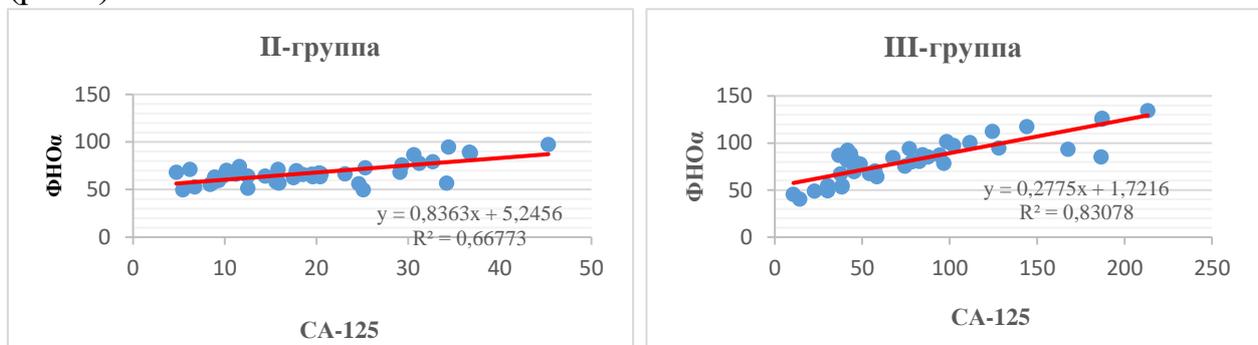


Рисунок 6. Линейная корреляция между интерлейкином ФНОα и онкомаркёром СА-125.

В пятой главе диссертации «Современные аспекты лечения гиперпластических патологий эндометрия и профилактики ее прогресса» описаны полученные результаты после адекватного ведения и дифференцированной тактики лечения женщин с гиперплазией эндометрия основанная на методы исследования в данной работе, также разработан алгоритм по полученным данным. Нами был выбран дифференцированный подход после вышеуказанных комплексных методов исследования и статуса иммунной системы пациенток в исследуемых группах. Пациентки первой основной группы с первые выявленной гиперплазией были разделены на 2 подгруппы – А основная (22 пациенток) и Б сравнительная (18 пациенток). А основной подгруппе было проведено нами предложенное лечение (индола 3-карбинола, эндоназальный гель β -интерферона, витамин Д3, а также антианемическая терапия железосодержащим препаратом и ее дозировка была рассчитано с учетом параметров красной крови и степени тяжести анемии), а Б подгруппе стандартное лечение.

Пациентки второй основной группы тоже были разделены на две подгруппы – А основная (20 пациенток) и Б сравнительная (17 пациенток). А основной подгруппе было проведено нами предложенное лечение (прогестоген, ректальные свечи β -интерферона, витамин Д3, антианемическая

терапия), Б подгруппе стандартное лечение. Эффективность проводимой терапии был контролирован анализом гормонов (эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ), витамина Д3, онкомаркеров СА-125, СА-15-3, УЗИ оценкой М-ЭХО, контрольной пайпель биопсией аспиратом из полости матки оценкой некоторых интерлейкинов.

Таблица 5.

Сравнительные данные гормонального статуса женщин основных групп до и после лечения, n= 77.

Гормональные показатели	Первая основная группа (n=40)				Вторая основная группа(n=37)			
	А подгруппа (n=22)		Б подгруппа (n=18)		А подгруппа (n=20)		Б подгруппа (n=17)	
	А основная подгруппа до лечения	А основная подгруппа после лечения	Б сравнительная подгруппа до лечения	Б сравнительная подгруппа после лечения	А основная подгруппа до лечения	А основная подгруппа после лечения	Б сравнительная подгруппа до лечения	Б сравнительная подгруппа после лечения
ФСГ, mIU/ml	24,95±0,56	20,62±0,15*	24,95±0,56	23,62±0,15	29,0±0,87	22,2±0,61*	29,0±0,87	28,1±0,61
ЛГ, mIU/ml	28,8±0,61	24,1±0,48*	28,8±0,61	27,1±0,48	33,4±0,78	28,3±0,66*	33,4±0,78	32,1±0,66
Эстрадиол, Е пг/м	129,4±9,77	85,9±8,3**	129,4±9,77	124,3±8,3	154,8±16,0	98,5±12,1**	154,8±16,0	144,2±12,1
Прогестерон, нг/мл	2,41±0,27	4,56±0,51**	2,41±0,27	2,74±0,51	1,98±0,22	3,89±0,43***	1,98±0,22	2,01±0,43

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными до лечения (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).

Показатели гормонов до и после лечения А и Б подгруппах уровень ФСГ, ЛГ, эстрадиола уменьшились, тогда как уровень прогестерона обратно пропорционально увеличился и это было достоверно заметно в А основной подгруппе первой основной группы. Как видно, показатель ФСГ уменьшился в 1,06 раз в Б сравнительной подгруппе после лечения, тогда как этот показатель значительно снизился в 1,2 раз в А основной подгруппе. ЛГ уменьшился в 1,06 раз в Б сравнительной подгруппе после лечения, тогда как этот показатель снизился в 1,12 раз в А основной подгруппе. Показатель эстрадиола уменьшился в 1,5 раз и в 1,04 А и Б подгруппах, только показатель прогестерона увеличился в 1,9 раз и 1,12 раза соответствующих подгруппах.

Анологичные изменения тоже были во второй основной группе, где уровень ФСГ уменьшился в 1,3 раз в А основной подгруппе после лечения, против 1,03 раз в Б сравнительной подгруппе. ЛГ уменьшился в 1,18 раз в А основной подгруппе после лечения, тогда как этот показатель снизился в 1,04 раз в Б сравнительной подгруппе. Уровень эстрадиола уменьшился в 1,6 и 1,07 раз в А и Б подгруппах, лишь показатель прогестерона увеличился в 2 раз и 1,02 раза соответствующих подгруппах.

В результате проведенного анализа онкомаркеров после 6 месяцев с использованием комплексной терапии в основных группах был выявлен факт того, что уровень онкомаркера СА-15-3 уменьшился в 1,29 и 1,65 раз в А и Б подгруппах двух основных групп, тогда как концентрация этого онкомаркёра снизился в 2,13 и 2,07 раз в А и Б подгруппах основных групп. Значительное снижение было в показателях онкомаркера СА-125, где его концентрация

снизились в 1,33 и 1,09 раз в А и Б подгруппах, в то время как после нами предложенной терапии в где его концентрация снизилась в 2,39 и 1,83 раз в А и Б подгруппах в двух основных групп (рис. 7).

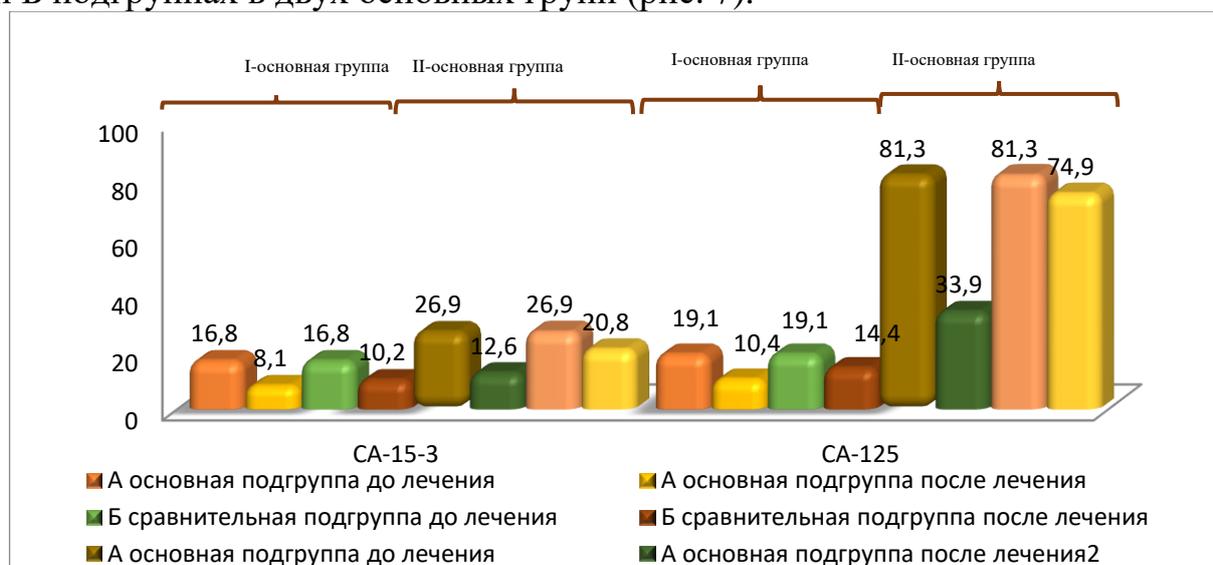


Рисунок 7. Параматры результатов онкомаркёров в исследуемых группах до и после лечения

После рекомендованной иммунокорректирующей терапии показатель IL-2 увеличился, тогда как снизились IL-1 β , IL-6, ФНО- α в системном уровне. Показатель IL-1 β увеличился на 0,18 пг/мл, IL-6 на 6,0 пг/мл, ФНО- α на 16,9 пг/мл, IL-2 значительно снизился на 0,62 в А подгруппе первой основной группы, а в А подгруппе второй основной группы IL-1 β увеличился на 0,14 пг/мл, IL-6 на 4,1 пг/мл, ФНО- α на 24,3 пг/мл, IL-2 уменьшился на 0,31 пг/мл.

Для определения локального уровня иммунного статуса гиперплазии эндометрия был произведен пайпель-биопсия. Показатель IL-1 β увеличился на 0,51 пг/мл, IL-6 на 0,79 пг/мл, ФНО- α на 1,7 пг/мл, IL-2 снизился на 0,33 в А подгруппе первой основной группы, а в А подгруппе второй основной группы IL-1 β увеличился на 0,28 пг/мл, IL-6 на 2,43 пг/мл, ФНО- α на 0,6 пг/мл, IL-2 уменьшился на 0,44 пг/мл. Значительных изменений в концентрации интерлейкинов в Б сравнительных подгруппах I и II основных групп не выявлено. Таким образом, изменение данных цитокинов по отношению к показателям до лечения позволить сделать вывод об достаточном терапевтическом эффекте проведенного нами предложенного лечения.

При повторном УЗИ-исследовании после традиционного метода лечения М-эхо снизился на 2,85 и 4,3 мм в Б подгруппах двух основных групп, тогда как после нами предложенной терапии наблюдалось значительное уменьшение толщины эндометрия, составляя $11,45 \pm 0,37$ мм и $12,89 \pm 1,27$ мм в А подгруппах двух основных групп, что является достоверным признаком эффективности проводимой терапии.

После нами предложенной дифференцированной комплексной терапии в двух основных группах только у 2 (9,9%) пациенток первой основной группы и 3 (15%) пациенток второй основной группы результаты анализов достоверно не изменялись, кроме этого у них было сочетанные патологии органов малого таза. Данным пациенткам была проведено хирургический метод лечения.

ВЫВОДЫ

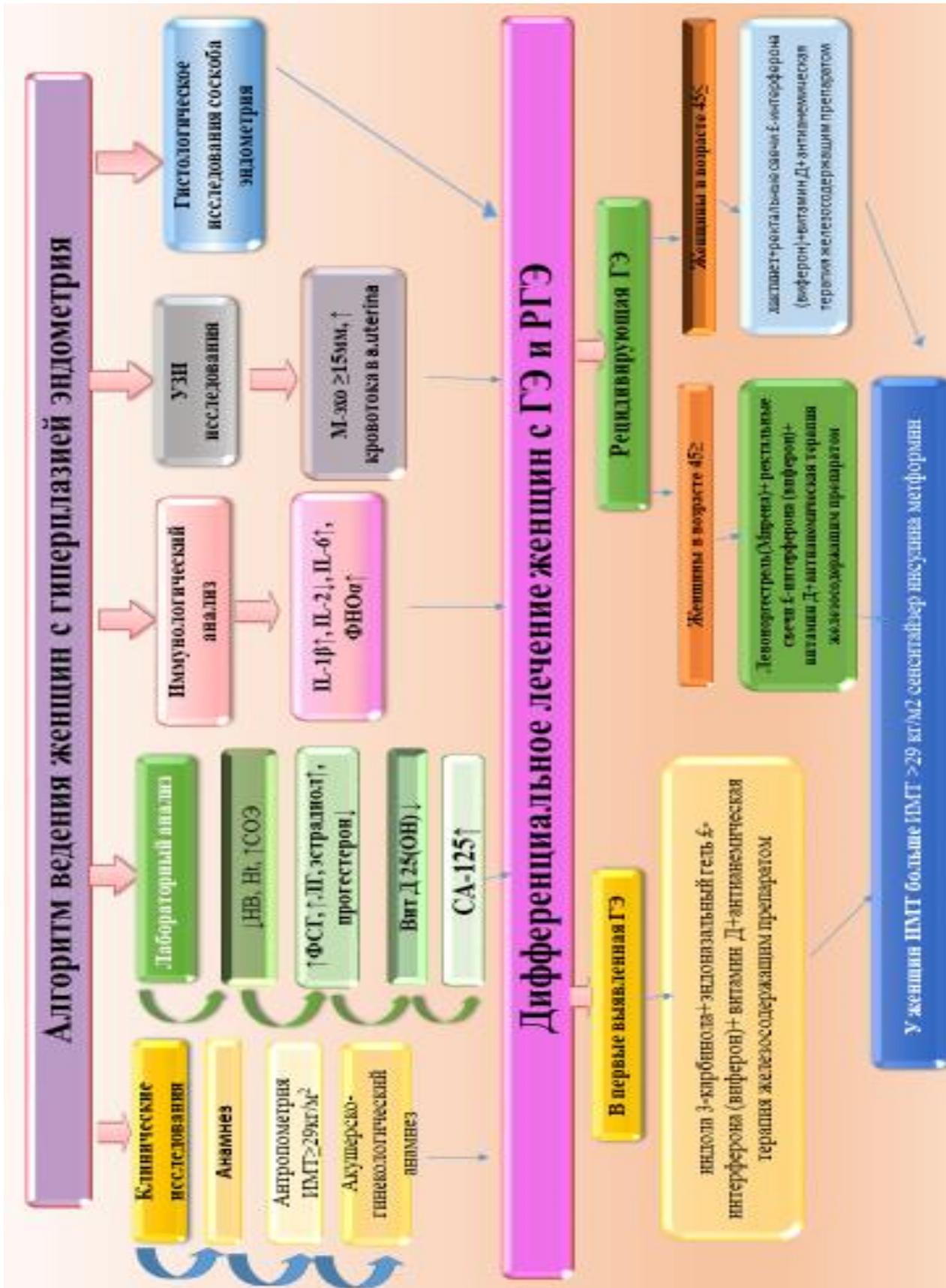
1. Основными и достоверными факторами риска развития ГЭ в перименопаузальном периоде могут являться преморбитный фон женского организма, возраст (от 48 до 51 лет - 47%), нарушение овариально-менструального цикла, аборт, бесплодие в анамнезе, метаболические синдромы и в частности избыточная масса тела (ИМТ > 29 кг/м²), экстрагенитальная патология, которая встречалась в 5 раз чаще в основной группе, хронические воспалительные процессы органов малого таза и применение ВМС (55,2%) с целью контрацепции.

2. Прогнозирующими маркерами развития рецидивирующей гиперплазии эндометрия могут являться клиническое проявление АМК и её рецидивы, изменения параметров красной крови (снижение НВ, Нт, эритроцитов и повышение СОЭ), несистематическое повышение показателей гонадотропных гормонов и эстрогенов с снижением экскреции прогестерона, уменьшение концентрации витамина Д-25ОН (↓18,9 нг/мл), повышения уровня онкомаркёра СА-125, снижение концентрации маркеров ранней и поздней активации CD25+ и CD95+, увеличение уровня интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα с снижением ИЛ-2, кроме этого увеличение толщины эндометрия (М-эхо ≥ 15мм), а также увеличение встречаемости осложненной гистоморфологической картины.

3. При сравнении уровня системных и локальных провоспалительных цитокинов между группами показал, что уровень ИЛ-1β был в 1,4 раза, ИЛ-6 – в 1,5 раза, ФНОα – в 1,2 раза выше, а уровень ИЛ-2 - в 1,8 раза ниже в местном уровне, что означает высокий информативный уровень локального воспалительного процесса повышающий риск рецидивированного течения ГЭ.

4. При проведении корреляционных взаимосвязей между биохимическими, инструментальными и иммунологическими маркёрами в развитие рецидивирующей гиперплазии эндометрия выявлены высокие прямые корреляционные зависимости между показателями данных толщины эндометрия и онкомаркёром СА-125 ($r=0,78$), а также сильная обратная корреляция между показателями толщины эндометрия и витамина Д-25(ОН) ($r=-0,76$). Корреляция между провоспалительным цитокином ФНОα и онкомаркёром СА-125 показало среднюю прямую корреляцию в первой основной ($r=0,67$) и сильную корреляцию во второй основной группе ($r=0,83$), что свидетельствует о валидности использования данных показателей в диагностике гиперплазии эндометрия и раннем прогнозе перехода рецидивирующих форм в ПГЭ.

5. На основе сравнения полученных лабораторных, инструментальных и иммунологических данных разработан дифференцированный подход к ведению и лечению женщин в перименопаузального периода, что и показало повышение эффективности лечения составляя в I основной группе 90,1% и во II основной группе 85%.



**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI
IBN SINO
CURRENT SCIENTIFIC DEGREE GRANDER DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02
SCIENTIFIC COUNCIL**

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI
IBN SINO**

NURKHANOVA NILUFAR ODIL KIZI

**PROGNOSIS AND OPTIMIZATION OF MANAGEMENT TACTICS FOR
WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN THE
PERIMENOPAUSAL PERIOD**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

**ABSTRACT OF DISSERTATION
of the Doctor of Philosophy (PhD) on Medical Sciences**

Bukhara – 2025

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.3.PhD/Tib2997

The dissertation was carried out at the Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (summary)) is available on the website of the Science Council (www.bsmi.uz) and in the information and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific adviser: **Tuksanova Dilbar Ismatovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Karimova Nilufar Nabijanovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Ivanova Oksana Yuryevna
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Russian Federation)

Leading organization: **Samarkand State Medical University**

The defense of the doctoral dissertation will be place at the meeting of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 at the Bukhara State Medical Institute on « ____ » _____ 2025 at ____ (Address: 200118, Bukhara city, Gijduvan Street, Building 23. Tel./fax: (+99865) 223-00-50, Website: www.bsmi.uz, e-mail:buhme@mail.ru).

The dissertation can be found in the information resource center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. ____). (Address: 200118, Bukhara city, Gijduvan Street, Building 23. Tel./fax: (+99865) 223-00-50, Website: www.bsmi.uz, e-mail:buhme@mail.ru).

The abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2025.

(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2025).

D.T. Khodjjeva

Chairman of the Scientific Council for the Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.Sh. Ahmedova

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

G.A. Ikhtiyarova

Chairman of the scientific seminar at the Science Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (annotation of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation)

The purpose of the study. By determining the markers for predicting early diagnosis of endometrial hyperplasia, to develop adequate tactics for the management and treatment of women in the perimenopausal period.

The object of the study was 78 women in the perimenopausal period who applied to the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care with abnormal uterine bleeding and 36 women with a physiological course of the perimenopausal period from the list of the 5th family polyclinic of the city of Bukhara in 2022-2024.

The subjects of the study were venous blood, blood serum, endometrial scraping and aspirate from the uterine cavity of patients to assess the main biochemical, hormonal, immunological and histological indicators.

Scientific novelty of the research is as follows:

risk factors leading to endometrial hyperplasia (anemia, varicose veins, obesity, type 2 diabetes mellitus) were formulated, and early diagnostic markers predicting recurrent endometrial hyperplasia were identified (a decrease in the concentration of early and late activation markers CD25+ and CD95+, a decrease in IL-2 in combination with an increase in the level of pro-inflammatory interleukins at the local level);

a comparative analysis of interleukins IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α at systemic and local levels in perimenopausal endometrial hyperplasia was conducted, and for the first time, the role of vitamin D in endometrial hyperplasia and recurrent endometrial hyperplasia was substantiated;

in the recurrent development of endometrial hyperplasia, a high direct correlation was found between endometrial thickness indicators and the CA-125 oncomarker, as well as a strong inverse correlation between endometrial thickness indicators and vitamin D-25 (OH). In addition, a direct strong correlation was found between the pro-inflammatory cytokine TNF- α and the oncomarker CA-125;

based on the prognostic signs of endometrial hyperplasia and recurrent endometrial hyperplasia, for the first time, an optimal clinical examination and management tactics for women were selected, as well as an individualized treatment algorithm was developed, and its effectiveness was assessed in a timely manner.

Implementation of research results.

Based on the obtained scientific results on the definition and assessment of the role of cytokine status and biochemical markers in predicting early diagnosis of endometrial hyperplasia in women in the perimenopausal period, the following were developed: methodological recommendations "Improving methods for diagnosing abnormal uterine bleeding in women in the perimenopausal period" (certificate No. 24-m / 004 dated 01/15/2024 of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute). This methodological recommendation made it possible to timely identify endometrial hyperplasia in women of perimenopausal age, reduce the level of malignancy and relapse in this contingent of patients.

The results obtained during the study were implemented in healthcare practice, including family polyclinic No. 6 in Bukhara city, Bukhara region, in the practice of

the branch of the state institution "Republican specialized scientific and practical medical center for maternal and child health" of Bukhara region, as well as in the practice of Andijan city maternity complex No. 2. Implementation of the obtained results in practice helps to improve the quality of diagnosis and treatment of women with endometrial hyperplasia, reduce the frequency of complications, the risk of transition to malignancy and mortality, reduce treatment costs and improve the quality of life of patients in the late reproductive period.

Approbation of research results. The main results of the dissertation were discussed at 8 scientific and practical conferences, including 5 international and 3 national.

Publication of research results. On the topic of the dissertation, 21 scientific papers were published, including 8 articles in scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, in particular 7 publications in national and 1 publication in foreign journals.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, findings, and a list of references. The volume of the dissertation consists of 142 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Нурханова Н.О., Туксанова Д.И. Диагностические аспекты аномальных маточных кровотечений женщин перименопаузального возраста // Новый день в медицине. – Бухара, 8(46)2022 – С. 84–88. (14.00.00. № 22).

2. Нурханова Н.О. Diagnostic markers for prediction of endometrial hyperplastic processes in the perimenopausal period // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, №6 (140) 2022 – С. 153-156. (14.00.00. № 19).

3. Нурханова Н.О. Гиперпластические процессы эндометрия как главный фактор АМК в перименопаузальном периоде // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2022. - С. 143-145. (14.00.00. № 13).

4. Нурханова Н.О. Интерлейкины как маркёры диагностики перименопаузальных аномальных маточных кровотечений // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, №1 (101) 2023. - С. 26-28 (14.00.00. № 14).

5. Нурханова Н.О., Туксанова Д.И. Коррелятивные свойства маркеров диагностики гиперплазии эндометрия с результатами морфологической картины у женщин перименопаузального периода // Назарий ва клиник тиббиёт - Тошкент, 2023. - № 2 – С. 157-161 (14.00.00. № 3).

6. Туксанова Д.И., Нурханова Н.О. Особенности гистологического исследования и биохимических показателей при диагностике женщин с гиперплазией эндометрия в позднем репродуктивном периоде // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, №2 (102), 2023. – С.11-12 (14.00.00. № 14).

7. Nurkhanova Nilufar Odilovna. Vitamin D level and metabolic disorders in patients with endometrial hyperplasia in the perimenopausal period // American journal of medicine and medical sciences. 2024, 14 (5) - P. 1365-1368 (14.00.00. № 2).

8. Нурханова Н.О. Features of the immune system in endometrial hyperplasia in the perimenopausal period // Вестник врача. – Самарканд, №3 (115), 2024. - С. 63-68 (14.00.00. № 20).

II бўлим (II часть; II part)

9. Negmatullaeva M.N, Nurkhanova N.O, Tuksanova D.I. Role of ultrasound for early diagnosis of endometrial hyperplasia// Journal of exercise physiology. 2022. ISSN 1097-9751, Vol. 1.

10. Nurkhanova N.O. Assessment of the risk of endometrial hyperplasia in the perimenopausal period // International Journal of Advanced Research in Engineering and Applied Sciences. 2022. ISSN: 2278-6252. Vol. 11. P. 8-15.

11. Usmanova N.Yu., Nurkhanova N.O. Morphological picture of the endometrium in women with abnormal uterine bleeding in the perimenopausal period // Scientific journal of research in medicine (SJRM). Volume 1. 2022.

12. Negmatullaeva M.N., Nurkhanova N.O. Modern aspects of prediction and treatment of endometrial hyperplasia in the peri-menopausal period // International journal of Social Sciences & Interdisciplinary Research, Vol. 11, No. 09. September 2022. P. 33-43.

13. Nurkhanova N.O. Features of diagnostics of abnormal uterine bleeding in women in the perimenopausal period // Научная и инновационная терапия. – Бухара, 2022 № 2 (1). - С. 156-157.

14. Усманова Н.Ю., Нурханова Н.О. Клинические особенности гиперпластических процессов при АМК в перименопаузальном периоде у женщин с ожирением // Материалы юбилейной (70-ой) научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абу али ибни Сино» «Современная медицина: традиции и инновации» с международным участием. – Душанбе, 2022. - С. 462-464.

15. Нурханова Н.О. Значимость ультразвукового исследования в ранней диагностике гиперплазии эндометрия // Материалы юбилейной (70-ой) научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абу али ибни Сино» «Современная медицина: традиции и инновации» с международным участием. – Душанбе, 2022. - С. 352-353.

16. Нурханова Н.О. Цитокиновый статус при диагностики аномальных маточных кровотечений у женщин перименопаузального периода // International scientific and practical conference on " Modern methods of diagnosis and treatment of Gynecological diseases". – Andijan, 2022. - С. 75-76.

17. Нурханова Н.О., Туксанова Д.И. Гистологическая и морфологическая структура эндометрия пациенток с гиперплазией эндометрия // Фундаментальная и клиническая медицина. – Бухара, №1/1 2023. – С. 359-418.

18. Нурханова Н.О., Туксанова Д.И. Ультразвуковые параметры эндометрия в прогнозировании гиперплазии эндометрия и их корреляция с биохимическими показателями // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы гинекологии» – Фергана, 2023. – С. 349-353.

19. Nurkhanova Nilufar Odilovna. Immunological changes in endometrial hyperplasia during the perimenopausal period in women // Tibbiyot sohasida tibbiy kimyo, biokimyo va biofizika istiqbolli tadqiqotlar xalqaro ilmiy-amaliy anjuman tezislari to'plami. – Бухоро, 2024. – С. 615-616.

20. Нурханова Н.О., Туксанова Д.И. Совершенствование методов диагностики аномального маточного кровотечения у женщин в перименопаузальном периоде. Услубий тавсиянома. Бухоро, 2024 й.

21. Нурханова Н.О., Туксанова Д.И. Перименопаузал даврдаги аёлларда эндометрий гиперплазиясини башоратлаш ва даволаш мезонларини такомиллаштириш. № DGU 19432. Гувоҳнома. 20.10.2022.

