

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

МИРАЛИЕВ ФАХРИДДИН КАРИМДЖАНОВИЧ

**РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА
БАЧАДОНДАН АНОМАЛ ҚОН КЕТИШЛАРИНИ ОЛИБ БОРИШ
ТАКТИКАСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ–2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Миралиев Фахриддин Каримджанович

Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадондан аномал қон кетишларини олиб бориш тактикасини такомиллаштириш..... 5

Миралиев Фахриддин Каримджанович

Совершенство тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями..... 24

Miraliev Fakhriddin Karimdjjanovich

Improving the management tactics of reproductive-age patients with abnormal uterine bleeding..... 46

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 50

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

МИРАЛИЕВ ФАХРИДДИН КАРИМДЖАНОВИЧ

**РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА БАЧАДОНДАН АНОМАЛ ҚОН
КЕТИШЛАРИНИ ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ–2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.4.PhD/Tib2353 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Алиева Дильфуза Абдуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каримова Феруза Джавдатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент Давлат стоматология институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи ҳузуридаги DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100124, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси 132А-уй). Тел: (+99871) 263-33-14, e-mail: info@uzaig.uz.

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100124, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси 132А-уй). Тел: (+99871) 263-33-14, e-mail: info@uzaig.uz.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Н.С. Надирханова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори

А.М. Бабаханова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича
фалсафа доктори (PhD)

М.М. Асатова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда сўнги йилларда дунёда репродуктив ёшдаги аёлларда бачадондан аномал қон кетиши кузатилиши энг кенг тарқалган патологиялардан бири бўлиб, тиббий ёрдамга мурожаат қилиш ва бачадон ичи аралашувларга олиб келмоқда. Статистик маълумотларга кўра, ушбу патология репродуктив ёшдаги аёлларнинг 17–24% да аниқланади «...ташхислаш ва даволаш усуллариининг доимий ривожланиши ва такомиллашишига қарамасдан, репродуктив ёшдаги аёллар орасида бачадондан аномал қон кетиш ҳолатларининг ортиши кузатилмоқда...»¹. Статистик маълумотларга асосан, кўп миқдордаги ҳайз қон кетишлари сабабли 65%гача репродуктив ёшдаги аёллар тиббий ёрдамга мурожаат қилишади. Шу билан бирга, кўпинча бачадондан сурункали равишдан қон кетиши билан азият чекаётган ёш аёлларнинг 40% да жарроҳлик даволаш усули қўлланилади, бу эса кўпинча репродуктив органнинг йўқолишига олиб келади.

Жаҳонда эндометрий гиперплазияси билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетишларини ташхислаш мураккаб бўлиб, мутахассислар ўртасида фаол муҳокамаларга сабаб бўлмоқда. Сўнги йилларда бачадондан аномал қон кетишларининг сабаблари ва даволаш ёндашувларини ўрганиш самарадорлигини оширишга қаратилган илмий тадқиқотлар фаол амалга оширилмоқда. Бу борада илмий маълумотларга асосланган ҳолда прогнозлаш, ташхислаш ва даволашнинг самарали усуллариини ишлаб чиқиш, шунингдек, уларни олиб бориш протоколлари ва алгоритмларини такомиллаштириш муҳим вазифалар бўлиб, комплекс ечим талаб этади.

Мамлакатимизда ҳозирги вақтда аҳолининг ижтимоий ҳимояси ва соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш, шунингдек, турли касалликларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволаш бўйича кенг қўламли тадбирлар амалга оширилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимида давлат бошқарувини такомиллаштириш, бирламчи бўғинни касалликларни эрта аниқлаш ва даволаш учун самарали воситага айлантириш, рақамлаштириш жараёнини тезлаштириш, тиббиёт соҳасини ривожлантириш бўйича қисқа ва узок муддатли режаларни ишлаб чиқиш, кўрсатилаётган тиббий хизматлар ҳажмини ошириш ва уларнинг сифати сезиларли даражада яхшилаш зарур². Ушбу вазифаларни амалга ошириш гинекологлар томонидан кўрсатилаётган тиббий хизматлар сифатини ошириш, хавф омилларини бартараф этиш, эрта диагностика самарадорлигини яхшилаш, аҳоли ўртасида гинекологик касалликлар даражасини пасайтириш, аномал бачадон қон кетишлари билан кечувчи эндометрийнинг гиперпластик жараёнларининг ривожланишини олдини олиш имконини беради. Эндометрийнинг гиперпластик жараёнлари, шу жумладан, бачадондан аномал қон кетишининг асоратларини олдини олиш учун илмий асосланган тадқиқотлар

¹ R MacGregor. Investigating abnormal uterine bleeding in reproductive aged women. BMJ;2022.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ 5124-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги Қарори

Ўтказиш, шунингдек, репродуктив ёшдаги аёлларда ушбу асоратларни ўз вақтида аниқлаш ва профилактика қилиш протоколларини такомиллаштириш зарур.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 9 августдаги ПҚ-296-сон "Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида" Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2024 йил 5 сентябрдаги ПҚ-311-сон "Давлат тиббий суғуртаси механизмларини жорий этишга оид чора-тадбирлар тўғрисида"ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва техника тараққиётининг асосий устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналиш VI «Тиббиёт ва фармакология» йўналишига мувофиқ амалга оширилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги хорижий тадқиқотлар репродуктив ёшдаги аёлларда бачадондан аномал қон кетишларини бошқаришга ёндашувларни такомиллаштиришга қаратилган. Хусусан, бундай бузилишларнинг кўпинча сабаби бўлган эндометрий гиперплазиясининг патогенезини ўрганишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Гормонал дисбаланс, жумладан, эстрогенлар ва прогестероннинг нисбати ўзгариши, эндометрий рецептор фаолиятининг бузилишини ва ҳужайра пролиферацияси ва дифференциацияси жараёнларининг ўзгаришини келтириб чиқаради. Бу эндометрийнинг назоратсиз ўсиши ва гиперпластик жараёнлар ривожланишига сабаб бўлади (Wilson R.B., 2018; Sweet et al., 2012). Кўпчилик олимлар фикрича, тухумдонлар дисфункцияси, яъни эстрогенларнинг ортиқча ишлаб чиқарилиши ва прогестероннинг етишмовчилиги, асосий омил ҳисобланади (Pavlovskaja MA., 2015; Whitaker L, Critchley HO., 2016).

МДХ мамлакатларида ушбу касаллик муаммоси бўйича етарлича илмий ишлар олиб борилган. Эндометрийнинг гиперпластик жараёнларнинг (ЭГЖ) этиопатогенези механизмлари каскадини амалга оширишнинг асосий бўғинлари кенг доирадаги цитокинларнинг ўзаро таъсири бўлиб ҳисобланади: ўсма некрози омиллари (ЎНО), хемокинлар, интерферонлар, ўсиш омиллари ва бошқалар (Баряева О.Е. и соавт., 2020). Бир қатор тиббий ва биологик таъсирга эга бўлган ушбу цитокинлар (иммун жавобни, яллиғланиш реакцияларида иштирок этиш, апоптоз, пролиферация ва ангиогенезни назорат қилиш) эндометриал гиперплазиянинг (ЭГ) этиопатогенезида иштирок этади, бунда эса дастурлаштирилган ҳужайралар ўлимини бўғиш энг катта аҳамиятга эга (Данусевич И.Н., 2019, Туан Т.В., 2022). Шунини таъкидлаш керакки, сурункали яллиғланиш жараёни цитокинлар ва простагландинлар

(Е.С. Ахметова, Т.Е. Белокриницкая, 2020) даражасининг ошиши, шунингдек, эндометриал рецептивликнинг шикастланиши (Gao M., Cao C., Zhang X, 2019) нинг асосий манбаи ҳисобланади.

Бизнинг мамлакатимизда эндометрийдаги гиперпластик жараёнлари билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетишни ташхислаш ва даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш борасида бир қатор тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Ҳозирги вақтга қадар ушбу патологиянинг турли аспекти, жумладан, иммуногистохимик (Думановская М.Р., 2015; Лызикова Ю.А., 2020) ва медико-генетик (Каюмова Д.Т., 2020) аспекти ўрганилган ва шунингдек, даволаш усуллари таклиф қилинган ва синақдан ўтказилган (Оразов М.Р., 2022; Каппушева Л.М. ва ҳамкасблар, 2022; Асранкулова Д.Б., Назирова З.М., 2021; Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю., 2022).

Бачадондан аномал қон кетиши ва эндометрий гиперплазияси бўлган репродуктив ёшдаги беморларни эрта ташхислаш ва даволаш долзарб муаммодир. Бу касалликларнинг асоратларини башорат қилиш мақсадида цитокинлар ва стероид гормонлар рецепторларини аниқлаш билан боғлиқ маълумотларнинг етишмаслиги ушбу тадқиқот мавзусининг аҳамиятини оширади. Эндометрий гиперплазиясининг турли шакллари тушуниш ва цитокинларнинг ролига оид маълумотларнинг камлиги бу соҳадаги тадқиқотларнинг зарурлигини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бачадондан аномал қон кетиши ва эндометриал гиперплазия билан репродуктив ёшдаги беморлар учун ташхислаш ва даволаш тактикасини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

бачадондан аномал қон кетиши бўлган репродуктив ёшдаги беморларнинг генератив ва гинекологик тарихини, шунингдек, соматик ва гинекологик ҳолатини аниқлаш;

эндометриал эстроген ва прогестерон рецепторлари экспрессияси ҳолатини, шунингдек, аномал бачадондан қон кетиши бўлган аёлларда баъзи цитокинлар даражасини ўрганиш;

репродуктив ёшдаги беморларда аномал бачадондан қон кетиши билан оғриган беморларни даволаш тактикасини ишлаб чиқиш;

аномал бачадондан қон кетиши бўлган беморларда даволаш самарадорлигини аниқлаш.

Тадқиқот объекти сифатида бачадондан аномал қон кетиши кузатилган репродуктив ёшдаги аёллар ва ҳайз бузилишига эга бўлмаган аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида веноз қон, қон плазмаси, бачадон бўшлиғининг кюретажи, қиринди гистологияси билан эндометриал биопсия натижаларидан фойдаланилган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотни олиб бориш учун умумклиник, биохимик, иммунфермент анализлари, иммуногистохимик (ИГХ), гистологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагидан иборат:

репродуктив ёшдаги аёлларда аномал бачадондан қон кетиш ва эндометрий гиперпластик жараёнларининг генезида яллиғланиш чақирувчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар мувозанатининг бузилиш роли исботланган;

эндометрий гиперпластик жараёнини олдини олиш усули сифатида кўп фазали орал контрацептивни қабул қилиш давомийлиги асосланган;

бачадондан қон кетиши бўлган репродуктив ёшдаги беморларда эндометрий гиперплазиясини даволаш самарасизлигининг иммунологик ва иммуногистокимёвий прогностик омиллари аниқланган;

бачадондан аномал қон кетиши ва эндометрийдаги гиперплазияси (ЭГ) кечаётган беморларда рецидивга қарши даволаш давомийлигини аниқлашда стероид рецепторлари, яллиғланиш чақирувчи ҳамда яллиғланишга қарши цитокинларнинг роли асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Бачадондан аномал қон кетиши ва ЭГ билан оғриган репродуктив ёшдаги беморларда яллиғланиш чақирувчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар, шунингдек, стероид гормонлар рецепторлари кўрсаткичлари ўрганилган;

Репродуктив ёшдаги оддий ЭГ билан оғриган беморларда бачадондан қон кетишини даволашни индивидуал танлашнинг илмий асосланган тамойили ишлаб чиқилган бўлиб, соғлиқни сақлашда амалий жиҳатдан жарроҳлик аралашувисиз даволаш имкониятини яратади;

Репродуктив ёшдаги беморларда бачадондан қон кетишини даволашда дифференциал ёндашувнинг ишлаб чиқилган алгоритми стероид гормонлар учун рецепторларни иммунологик ва иммуногистокимёвий ўрганиш натижаларини ҳисобга олган ҳолда кўп фазали гормонал препаратни қўллашга асосланган бўлиб, бу бачадондан қон кетиш ва эндометрий гиперпластик жараёнининг рецидивини олдини олади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқот давомида қўлланиладиган назарий ва амалий ёндашувлар ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мувофиқлиги, тадқиқотларнинг услубий тўғрилиги, беморларнинг етарли сони, клиник, асбобий, морфологик, иммунологик, иммуногистокимёвий, статистик қайта ишлаш усулларнинг фойдаланилганлиги, шунингдек, хулоса ва олинган тадқиқот натижаларини халқаро ва маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти бачадондан қон кетиши ва эндометрийнинг гиперпластик жараёнлари бўлган репродуктив ёшдаги беморларда цитокинлар, стероид гормонлар учун рецепторларни аниқлаш касалликнинг кечишини башорат қилишга, беморларни олиб боришни такомиллаштиришга, шунингдек касалликнинг асоратларини олдини олишга имкон бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти аномал бачадондан қон кетиши бўлган репродуктив ёшдаги аёлларда цитокинлар, стероид гормонлар рецепторлари аниқланиши соғломлаштириш, ногиронликнинг олдини олиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Республика ихтисослаштирилган оналик ва болаликни муҳофаза қилиш илмий-амалий тиббиёт маркази Эксперт кенгашининг 2024 йил 19 февралдаги, 20-у-т/18 сонли хулосасига кўра тасдиқланган.

биринчи илмий янгилик: репродуктив ёшдаги аёлларда бачадондан аномал қон кетиши ва эндометрий гиперпластик жараёнларининг ривожланишида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар дисбаланси ўрни исботланди, бундан олинган илмий-амалий маълумотлари Соғлиқни сақлаш учун долзарб аҳамиятга эга ва амалиёт учун жуда муҳим ҳисобланади. Тадқиқот натижалар Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиали ва Тошкент вилояти «Бўка» тумани кўп тармоқли тиббиёт бирлашмасига амалиётга жорий этилган (Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Эксперт кенгаши хулосасига кўра №20 у-т/18 19.02.2024 йил). *Ижтимоий самарадорлиги:* бачадондан аномал қон кетишлари ва эндометрий гиперпластик жараёнларини ўз вақтида аниқлаш репродуктив ёшдаги аёлларда гинекологик асоратларнинг олдини олишга имкон беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг диагностика учун ўртача қиймат 92 100 сўмни ташкил қилади (ҳар бир (4 та) цитокин учун – 368 400 сум). Бачадон ва ўзининг ортиқларини ултратовуш ташхислаш (УТТ) қиймати 107 000 сумни ташкил қилади. Стандарт ҳолатларда УТТ га бўлган харажатлар 107 000 сум, ушбу тадқиқотлар бачадондан аномал қон кетишини ташхислашда бир неча марта амалга оширилади, агар керак бўлса динамик кузатиш ўтказилади (107 000 (ўртача 3 марта) $107\ 000 \times 3 = 321\ 000$ сўм бир бемор учун). Бачадондан аномал қон кетиш ҳолатида, иқтисодий самарадорликка эришиш учун УТТ ва цитокинлар маркер сифатида белгилаш натижасида амалга оширилади (иқтисодий самарадорлик ҳар бир бемор учун 475 000 сумни ташкил қилади). *Хулоса:* бачадондан аномал қон кетиши кузатилган репродуктив ёшдаги аёлларда, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларни ҳамда бачадон ва унинг ортиқларини УТТ билан аниқлаш керак. Кейинги динамик кузатувларда фақат УТТ ўтказиш етарли бўлади, бу эса 475 000 сум бюджет маблағларини тежашга имкон беради;

иккинчи илмий янгилик: илк бор эндометрий гиперпластик жараённинг профилактикаси учун кўп фазали орал контрацептивларни узоқ муддат давомида қабул қилишнинг самарадорлиги исботланган (3ой). Тадқиқот натижалар Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиали ва Тошкент вилояти «Бўка» тумани кўп тармоқли тиббиёт бирлашмасига амалиётга жорий

этилган (Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Эксперт кенгаши хулосасига кўра №20 у-т/18 19.02.2024 йил). *Ижтимоий самарадорлиги:* профилактика усули сифатида кўп фазали контрацептивдан узоқ муддатли фойдаланиш таъсири беморда репродуктив функцияни сақлаб қолиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* Учта цикл давомида кўпфазали комбинацияланган орал контрацептив (КОК) қабул қилиш керак (ўртача нархи $77\ 000 \times 3 = 231\ 000$ сум). Тавсия этилган методик ёндашув бачадондан аномал қон кетишнинг такрорланишини олдини олади ва ортиқча ташхислаш тадқиқотларини қисқартиришга имкон беради, иқтисодий қиймати 475 000 сумни ташкил қилади (иқтисодий самарадорлик 475 000 сумни ташкил этди). *Хулоса.* Таклиф қилинган методика бачадондан аномал қон кетишнинг қайталаниш ҳолатида такрор лаборатор ва инструментал тадқиқотларга бўлган харажатларни қисқартиришга ва бир бемор учун 117 000 сум бюджет маблағларини тежашга имкон беради;

учинчи илмий янгилик илк бачадондан аномал қон кетиши кузатилган репродуктив ёшдаги аёлларда эндометрий гиперплазиясини даволаш самарадорлигини иммунологик ва иммуногистокимёвий прогноз қилинган. Тадқиқот натижалар Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиали ва Тошкент вилояти «Бўка» тумани кўп тармоқли тиббиёт бирлашмасига амалиётга жорий этилган (Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Эксперт кенгаши хулосасига кўра №20 у-т/18 19.02.2024 йил). *Ижтимоий самарадорлиги:* иммунологик ва иммуногистохимёвий текширувлар кўп фазали комбинирланган контрацептив билан даволашнинг самарадорлигини аниқлаб беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* иммунологик ва иммуногистохимёвий тадқиқотлар нархи мос равишда 368 400 сўм ва 850 000 сўмни ташкил қилган. Иммунологик ва иммуногистокимёвий тадқиқотларни ўрганиш билан услубий ёндашув, агар даволаш самарасиз бўлса, БАҚК билан касалланган аёлларда даволаш самарадорлигини баҳолаш учун тадқиқотлар сонини камайтиришга имкон беради иқтисодий қиймати 10 219 400 000 сўм *Хулоса.* Таклиф этилган учул бачадондан аномал қон кетиши қайталанганда такрорий лаборатория ва инструментал тадқиқотлар харажатларини камайтириш ва ҳар бир бемор учун 10 219 400 сўм бюджет маблағларини тежаш имконини беради;

тўртинчи илмий янгилик илк бор стероид рецепторлари ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг роли бачадондан аномал қон кетиши ва эндометрийни гиперпластик жараёни бўлган беморларда касалликни қайталанишига қарши даволаниш муддатини аниқлаш учун ўрганилди. Тадқиқот натижалар Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиали ва Тошкент вилояти «Бука» тумани кўп тармоқли тиббиёт бирлашмасига амалиётга жорий этилган

(Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Эксперт кенгаши хулосасига кўра №20 у-т/18 19.02.2024 йил). *Ижтимоий самарадорлиги:* бачадондан аномал қон кетиши кузатилган аёлларда стероид рецепторлари ва яллиғланишга қарши цитокинлар ушбу патологиянинг қайталанишини ўз вақтида тахмин қилиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* бачадондан аномал қон кетиши кузатилган аёлларда аёлларда гиперпластик жараёнларнинг қайталанишини башорат қилиш самарали даволаш учун дори-дармонларни ўз вақтида танлаш имконини беради ва асоратларнинг олдини олиш юқори молиявий харажатлардан қочиш имконини беради. Бугунги кунда бачадондан аномал қон кетиш ташхисини қўйиш учун 1 475 400 сўм, қўшимча равишда гинеколог маслаҳатига 95 000 сўм сарфланади. Бачадондан аномал қон кетишни ташхислашнинг умумий қиймати 1 570 400 сўмни ташкил этади. Белгиланган текширувлар асосида касалхонага ётқизилган тақдирда: аёллар касалхонада 5 кун учун 1500 000 сўмни, диагностик ёки даволаш мақсадида гистероскопия ўтказиш 10 119 800 сўмни ташкил этади. *Хулоса.* Бачадондан аномал қон кетиш кузатилган аёлларда стероид рецепторлари ва яллиғланишга қарши цитокинлар ёрдамида гиперпластик жараёнларнинг қайталанишини башорат қилиш ҳар бир бемор учун 11 619 800 сўмгача бюджет маблағларини тежаш ва репродуктив саломатликни сақлаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 2 та Республика, жами 4 та илмий амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Диссертацияда олинган натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та мақола эълон этилган ва унинг 5 таси Олий аттестация комиссиясининг диссертация асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган нашрларда 4 та республика ва 1 таси хорижий журналларда эълон қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш кириш бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан таркиб топган. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мазкур тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти кўрсатиб ўтилган. Тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари бачадондан аномал қон кетиши ва эндометрий гиперплазияси бўлган репродуктив ёшдаги беморларнинг ташхиси ва даволаш усуллари такомиллаштиришга қаратилган. Тадқиқот объекти ҳақида тушунча берилган. Шунингдек, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантириш устувор йўналишларига мувофиқлиги, илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг аҳамияти ва амалиётга тадбиқ этилиши кўрсатилган.

Диссертациянинг **“Репродуктив ёшдаги аёлларда эндометрий гиперпластик жараёнлари ва аномал бачадондан қон кетишининг патогенези, ташхисоти ва даволашига замонавий қараш (адабиётлар**

таҳлили)” деб номланган биринчи боби учта кичик бўлимдан иборат адабиётлар таҳлили маълумотларини ўз ичига олади. Ушбу бобда репродуктив ёшдаги аёлларда бачадондан аномал қон кетиши (БАҚК) ривожланиш сабаблари, диагностик ёндашувлар, шунингдек, даволашнинг замонавий контсепцияси таҳлил қилинган ва тадқиқот давомида амалга ошириладиган ишлар кўлами аниқланган ва тадқиқотнинг долзарблиги асосланган.

Диссертациянинг **“Клиник материал ва тадқиқот усулларининг характеристикаси”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти, предметлари ва қўлланилган усуллар ҳақида батафсил маълумотлар келтирилган. Тадқиқот 2017-2022 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг (РИО ва БСИАТМ) илмий-маслаҳат поликлиникаси ва гинекология бўлимида амалга оширилди. Ушбу тадқиқотда гинекологга мурожаат қилган, бачадондан қон кетиши ва эндометрий гиперплазиясига мавжуд репродуктив ёшдаги (29 ёшдан 49 ёшгача бўлган 67 нафар) бемор иштирок этди. Асосий гуруҳнинг барча беморлари тегишли тайёргарликдан сўнг керакли миқдордаги текширувдан ўтган, эндометрий қириб ташлаш гистологияси билан гистероскоп назорати остида бачадон бўшлиғининг кюретажи ўтказилган. Таққослаш гуруҳи ҳайз даври бузилиши бўлмаган 50 нафар аёл ва бачадон ичи воситалар (БИВ) мавжуд бўлган 25 нафар аёлнинг клиник ва лаборатор маълумотларини ўз ичига олган. Тегишли текширувдан сўнг текширилган барча 25 нафар бачадон бўшлиғидан эндометрий пайпел аспирациясини амалга оширилган, БИВ оғриқсизлантиришсиз олиб ташланган ва бачадон каналининг кенгайтириш, сўнгра бачадон бўшлиғининг қиринди гистологик текшируви амалга оширилган.

Тадқиқотдаги ҳар икки гуруҳдаги аёлларда касаллик шикоятлари, менархенинг шаклланиши, анамнез маълумотлари, паритет, гинекологик ва соматик касалликлар борлиги ўрганилди.

Тадқиқот умумий ва акушерлик-гинекологик анамнез маълумотларини баҳолашни ўз ичига олди. Бу жараёнда беморларнинг умумий саломатлик ҳолати ва гинекологик тарихлари тўлиқ ўрганилди. Менструал функция шаклланишининг бошланиши, яъни ҳайз кўришнинг қачон бошлангани, унинг давомийлиги ва регуляцияси, циклик хусусиятларига эътибор берилди. Гинекологик текширув қин ва бачадон бўйни текширувини ўз ичига олган. Асосий гуруҳдаги беморларда динамик ультратовуш текшируви (УТТ) ўтказилган ва бачадон бўйни канали ва бачадон бўшлиғининг гистероскоп назорати остида алоҳида кюретажи ўтказилди. Таққослаш гуруҳи беморларида пайпел биопсия ёрдамида қиринди гистологияси, қиринди иммуногистокимёвий ва иммунологик текширувлар амалга оширилди.

Бемор илмий маслаҳат поликлиникаси гинекологига ёки гинекология бўлимига бачадондан қон кетиш шикояти билан мурожаат қилган куни, учинчи, олтиничи ва ўн иккинчи кунлари жинсий органларнинг УТТ (Siemens, Aloka, Philips HD3 аппаратлари ёрдамида) амалга оширилган.

Текширилганларнинг барчасида гистероскопия вена ичи анестезияси остида диаметри 6 мм, 12 даража бурчакли “Карл Шторц, Германия”

компаниясининг қаттиқ диагностик гистероскопи ёрдамида амалга оширилган.

Эндо метрий морфологик текшируви Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази патоморфологик лабораторияси мудири Г.Р. Салиходжаева бошчилигида олиб борилган.

“Premium Diagnostiks” патоморфологик лабораториясида эстроген (ER) ва эндо метриал прогестероннинг (PR) ядровий рецепторлари т.ф.д. Д.А. Нишанов раҳбарлиги остида ўрганилган.

Периферик қон плазмасида яллиғланиш чақирувчи цитокинлар ЎНО- α , интерлейкинлар (ИЛ)- 2, -6 ва интерферон- γ (ифн- γ) даражалари текширилди, “Вектор БЕСТ” (Россия) реагентлар тўпламидан фойдаланган ҳолда сендвич усули билан қаттиқ фазали иммунофермент таҳлили (ИФТ) усули қўлланилган.

Тадқиқотда ифодаловчи, параметрик ва параметрик бўлмаган стандарт статистика усуллари билан фойдаланилган.

Диссертациянинг **“Шахсий тадқиқот натижалари”** деб номланган учинчи бобида тадқиқот гуруҳидаги беморларнинг клиник ва лаборатор маълумотлари ҳақида батафсил маълумотлар келтириб ўтилган. Асосий гуруҳ беморларининг шикоятларини ўрганилганда, уларнинг барчаси жинсий йўлдан кўп миқдорда, узоқ муддатли ациклик қон кетиш ҳақида шикоят қилганликлари аниқланган. Анамнездан маълум бўлишича, илгари барча беморлар 3 ой давомида гемостатик, яллиғланишга қарши даволанишни самарасиз бир неча бор олишган.

Деярли ҳар учинчи бемор ($n=21$ (31,3%)) оғриқли ҳайз кўрган.

АБҚК билан оғриган 11(16,4%) нафар беморлар орасида аденомиоз ташхиси қўйилган, қолган 56 (83,6%) нафарида ультратовуш текширувида миометрида патология аниқланмаган.

АБҚК билан оғриган ва ҳайз даврининг бузилишисиз текширилган беморларнинг кўпчилигида миометрий патологияси ультратовуш белгилари аниқланмаган.

47(94,0 \pm 4,5%) нафар таққослаш гуруҳи беморларида ультратовуш маълумотларига кўра миометрий патологияси аниқланмаган ва фақат 3(6,0 \pm 3,4%) аденомиоз ташхиси қўйилган.

Асосий гуруҳдаги беморларда аденомиоз УТТ таққослаш гуруҳига нисбатан 2,7 марта кўплигидан қатъий назар олинган маълумотлар ишончли эмаслиги кузатилди.

Эндо метрийнинг қалинлиги 12 дан 21 мм гача, ўртача 15,3 \pm 2,1 мм бўлганлиги аниқланган.

Менархенинг шаклланишини ўрганиш натижалари БАҚК ва УТТ белгилари мавжуд беморларда эндо метрий гипертрофиясининг айрим хусусиятларини аниқлаш имконини берди.

Менструал функциянинг шаклланишини ўрганиш шуни кўрсатдики, 49 (73,2 \pm 5,4%) нафар АБҚК бўлган беморларнинг аксарияти менархенинг ёшини 15-16 ёш оралиғида кўрсатишган. Шу билан бирга, таққослаш гуруҳидаги

деярли барча ($n=48(96,0\pm 2,8\%)$) аёлларда ҳайз кўриш 13-14 ёшда бошланган, бу асосий гуруҳга қараганда анча вақт эканлигини кўрсатган, $p<0,001$.

Бундан ташқари, анамнезда жинсий аъзоларнинг юқумли ва яллиғланиш касалликларининг юқори частотаси, жинсий аъзолардаги турли хил операциялар, абортдан кейинги асоратлар эндометрийдаги юқумли ва яллиғланиш жараёнларининг сурункалашувиға ҳисса кўшиб, бу эндометрий гиперпластик жараёнларнинг (ЭГЖ) ривожланишида муҳим патогенетик бўғин ҳисобланади.

Асосий гуруҳдаги барча беморларда гистероскопияда турли баландликдаги кўплаб бурмалар шаклида оч пушти шиллик қаватнинг қалинлашиши ва шишиши, шунингдек, кўп сонли безлар каналлари мавжудлиги, бачадон бўшлиғига суяқлик оқимининг тезлиги ўзгарганда эндометрийнинг тўлқинга ўхшаш ҳаракати аниқланилиб (“сув ости ўсимликлари” феномени), бу эндометрий гиперплазияснинг гистероскопик белгиси бўлиб ҳисобланади.

Шиллик қаватининг юзаси баландлиги 10 дан 15 мм гача бўлган тизмалар шаклида нотекис қирралари бўлган кенг пойдеворли кўплаб бурмалар аниқланган. Ифодаланган аниқ белгиланган қон томир нақшлари аниқланган. Бурмаларнинг сояси оч пушти рангдан оч қизил ранггача аниқланган. Суяқлик оқими ва босимининг ўзгариши шиллик қаватнинг ҳаракат тезлигини ўзгартирган. Шиллик қаватнинг фокал зарарланишлари, бачадон найчаларининг оғизлари аниқланган.

Оз миқдордаги эстрогенларга узоқ вақт таъсир қилиш натижаси безли гиперплазиянинг ривожланиши кубсимон ва призматик эпителийдан ҳосил бўлган кўплаб кенгайган найли безлар билан намоён бўлган. Шу билан бирга, беморларнинг ярмидан кўпида ($n=39 (56,7\%)$) сурункали эндометрит (СЭ) гистологик жиҳатдан тасдиқланган.

Таққослаш гуруҳидаги 50 нафар аёлдан 25 нафар беморга бачадон бўшлиғидан бачадон ичи воситасини олиб ташлаш билан бирга бир вақтда эндометрини пайпел биопсия қилинган.

Таққослаш гуруҳидаги беморларда эндометрийнинг морфологик текшируви нормал ҳайз даврининг бошланғич босқичига хос бўлган пролиферация босқичини кўрсатди. Ушбу қириб олинган материалда турли шаклдаги безлар топилган ва безли эпителий функционал ҳолатида ҳар хил бўлган. Юзаки эпителий куб шаклга ега бўлиб, тор тўғри бачадон безларида эпителий бир қаторли цилиндрсимон кўринишда бўлган. Бир оз қийшайган безларда кўп қаторли устунли эпителий кузатилган.

Строма одатда зич, сийрак лимфоцитлар ва бир нечта фибробластларга ўхшаш хужайралардан иборат. Қон томир тармоғи ёмон ривожланган ва у минимал кўринишда бўлган. Айрим жойларда лимфоцитларнинг кичик тўпланиши кузатилган, бу яллиғланиш жараёнларининг оз миқдорда фаоллигини кўрсаткан. Паст стромал васкуляризация чекланган қон таъминотини исботлаб берган.

Шундай қилиб, бачадондан аномал қон кетиши безли эндометрий гиперплазияси оз миқдорда эстрогенлар узоқ вақт таъсир қилиш туфайли

ривожланган. Бу жараён кубик ва призматик эпителий билан қопланган кўп сонли кенгайган кувурли безларнинг шаклланиши билан тавсифланган. Сурункали эндометритнинг гистологик тасдиқланиши беморларнинг ярмидан кўпида аниқланган. Эндометриал намуналарни таҳлил қилиш сурункали эндометритнинг характерли белгиларини аниқлади, бу узоқ муддатли яллиғланиш жараёнини ва тўқималарда таркибий ўзгаришларни кўрсатган. Асосий хусусиятлардан бири - организмнинг иммун реакциясида фаол иштирок этадиган плазма хужайралари, шунингдек, сурункали яллиғланиш ва иммунитет гомеостазининг бузилишини кўрсатадиган лимфоид фолликулага ўхшаш яллиғланиш инфилтратларининг мавжудлиги бўлди.

Бачадондан аномал қон кетиши ва эндометрий гиперплазияси - бу аёлнинг соғлиғи учун жиддий оқибатларга олиб келадиган репродуктив тизимнинг нейрогуморал регуляциясига таъсир қилувчи тизимли иммунитет ўзгаришларини келтириб чиқарадиган кенг тарқалган гинекологик касаллик ҳисобланади.

Эндометрий хужайраларнинг пролиферацияси ва апоптоз жараёнлари ўртасидаги номутаносиблик ҳам бачадондан аномал қон кетиши ва эндометрий гиперплазияси патогенезида муҳим омил ҳисобланади. Бу мувозанат эндометрийнинг ҳаддан ташқари ўсишига ва унинг тузилишининг бузилишига олиб келади.

Диссертациянинг “**Бачадондан қон кетиши ва эндометрийнинг гиперпластик жараёни бўлган беморларда эндометрий иммуногистокимёвий хусусиятларини ўрганиш натижалари**” деб номланган тўртинчи бобда эндометрийнинг иммуногистокимёвий хусусиятларини ўрганиш натижалари ва аномал бачадондан қон кетиши ва эндометрийнинг гиперпластик жараёни бўлган беморларда цитокин ҳолатининг хусусиятларини ўрганиш натижалари тасвирланган.

Асосий гуруҳда 28 нафар беморда (жами 67 нафар бемор) ЭГ мавжудлиги сабаб қўшимча равишда гистологик қиринди орқали иммуногистокимёвий текширув амалга оширилди. Ушбу текширув орқали тўқималарнинг морфологик таҳлили, эндометрийнинг турли гистологик шакллари, шу жумладан гиперплазия ва бошқа патологик ўзгаришлар аниқланди. Ушбу маълумотлар асосида ҳар бир бемордаги касалликнинг оғирлик даражаси ва хусусиятлари аниқланиб, шунингдек, касалликнинг эволюциясини тушуниш имкони пайдо бўлди. Назорат гуруҳидаги ҳайз цикли бузилмаган 25 нафар бемордан 12 нафарида БИВ ни олиб ташлашда бачадон бўшлиғидан пайпель усулида олинган гистологик текширув ўтказилди (1-жадвал).

1-жадвал

АБҚҚ ва ЭГЖ билан оғриган беморларда эндометрийнинг эстрогенга рецептивлиги интензивлигини ўрганиш натижалари

Гуруҳлар	Хужайралар сони	Эстрогенга рецепторлар		
		баллар		
		+1	+2	+3

Асосий гуруҳ (n=28)	100	3,5±3,5%	57,1±9,4%	39,4±9,2%
Таққослаш гуруҳи (n=12)	100	83,3±10,8%***	16,7±10,8%*	-

*Изоҳ: *- p<0,05, *** - p<0,001 – асосий ва таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқ ишончлилиги.*

1-жадвалга кўра, ER бўлган хужайралар сони +1 балл бўлиши БАҚҚ билан оғриган беморлар гуруҳида ва таққослаш гуруҳида эндометриал патологияси бўлмаган беморларда мос равишда 3,5±3,5% ва 83,3±10,8% нисбатда аниқланди, p<0,001.

БАҚҚ билан оғриган беморларда эстроген рецепторлари +2 ва +3 балли бўлган хужайралар мос равишда 57,1±9,4% ва 39,4±9,2% ишончли тарзда аниқланган.

Ҳайз цикли бузилишисиз таққослаш гуруҳида +3 балли хужайралар умуман аниқланмаган. + 2 рецепторлари билан эса атиги 16,7±10,8% ни ташкил қилган.

PR интенсивлигини кўриб чиқилганда (2-жадвал), таққослаш гуруҳида эндометриал хужайраларнинг аксарияти прогестерон қабул қилиш даражаси паст бўлган, яъни +1 балл -17,9±3,8% ни, таққослаш гуруҳида эса кўпчилик хужайраларда PR +1 қабул қилиш даражаси пастлиги +1 балл – 87,3±3,3%да аниқланган, p<0,001.

2-жадвал

Эндометрий гиперпластик жараён ва АБҚҚ бўлган беморларда прогестеронга эндометриал рецептивлигининг интенсивлигини ўрганиш натижалари

Гуруҳлар	Хужайралар сони	Прогестеронга рецепторлар		
		баллар		
		+1	+2	+3
Асосий гуруҳ (n=28)	100	17,9±7,2%	42,9±4,9%	39,2±9,2%
Таққослаш гуруҳи (n=12)	100	87,3±3,3%***	12,7±3,3%***	-

*Изоҳ: *** - p<0,001 – асосий ва таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқ ишончлилиги*

PR+3 балл бўлган хужайралар таққослаш гуруҳида аниқланмади. БАҚҚ билан оғриган беморларда 42,9±4,9% хужайраларнинг деярли ярми +2 PRга эга бўлса, таққослаш гуруҳидаги аёлларда 12,7±3,3% аниқланган, p<0,001.

Асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳидаги беморларда ИФН-γ даражаси мос равишда 9,47± 0,3 пг/мл ва 2,11±0,1 пг/мл ни ташкил этди, p<0,05 (3-жадвал).

3-жадвал

Аномал бачадондан қон кетиши ва эндометрий гиперпластик жараёни билан оғриган репродуктив ёшдаги беморларда цитокин даражаси

Теширилганлар гуруҳи	ИФН-γ пг/мл	ФНО-α пг/мл	ИЛ-2 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл
Асосий гуруҳ (n= 67)	2,11±0,1	1,1±0,1	8,12±0,3	7,09±0,4
Таққослаш гуруҳи (n=25)	9,47±0,3*	4,22±0,2*	29,89±1,0*	1,69±0,1*

*Изоҳ: *- p<0,05 таққослаш гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқ ишончлилиги*

Натижаларни таҳлилидан кўришиб турибдики, АБҚҚ ва эндометрий гиперплазияси (ЭГ) билан оғриган беморларда бу протеин сақланган ҳайз цикли билан текширилганларга қараганда 4,5 баравар кам эди.

ТНФ-α - 1,1 ± 0,1 пг/мл қон зардобидаги концентрациянинг статистик жиҳатдан ишончли даражада пастлиги, таққослаш гуруҳидаги концентрацияга нисбатан – 4,22±0,2 пг/мл, бу ҳам АБҚҚ ва ЭГ билан оғриган беморларда апоптознинг камайганлигини кўрсатади.

Яллиғланишга қарши цитокин бўлган қон зардобидаги ИЛ-2 таркиби асосий ва таққослаш гуруҳидаги беморларда 8,12±0,3 пг/мл ва 29,89±1,0 пг/мл ни ташкил этди, p<0,05.

Таққослаш гуруҳидаги ИЛ-6 даражаси 1,69±0,1 пг/мл, асосий гуруҳида 7,09±0,4 пг/мл, p<0,05 ни ташкил этди.

ИЛ-6 нинг ортиқча ишлаб чиқарилиши аутоиммун реакция туфайли тўқималарга зарар етказди. ушбу тадқиқот шуни кўрсатдики, АБҚҚ ва ЭГ билан оғриган беморларда ва ҳайз цикли бузилишисиз текширилганлар гуруҳида ИЛ-6 мос равишда 7,09±0,4 пг/мл ва 1,69±0,1 пг/мл ни ташкил этган, яъни унинг миқдори сезиларли даражада ошган.

Эндометрий гиперплазияси фонида аномал бачадондан қон кетиши бўлган беморларда қуйидаги цитокинларнинг кўрсаткичлари орасида ишончли ижобий корреляция аниқланди:

* ИФН-γ (r=0,78; p<0.05) ва ТНФ - α (r=0.72; p<0.05), шунингдек ИЛ-2 (r=0,72; p<0.05) ўртача рецепция +2 балл ва юқори рецепция +3, шунингдек, паст рецепция PR билан + 1 балл.

* PR +2 балл билан, шунингдек ER +1 балл билан ИЛ-6 (r=0.76; p<0.05) кўрсаткичи ўртасида.

Ўтказилган тадқиқот репродуктив ёшдаги беморларда яллиғланишга қарши цитокинлар даражасини ва стероид гормон рецепторлари экспрессион кўрсаткичларини АБҚҚ белгилари ва эндометрий гиперпластик жараёнлари сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

Диссертациянинг **“Репродуктив ёшдаги аномал бачадондан қон кетиши ва эндометрий гиперплазияси бўлган беморларни даволашда гормон терапиясининг самарадорлиги”** деб номланган бешинчи бобида, турли ёшдаги аёллар ва ўсмир қизларда аномал бачадондан қон кетишини

даволаш учун ишлатиладиган биоэидентик эстроген - эстрадиол валерат ва гестаген диеногестни ўз ичига олган кўп фазали гормонал воситанинг самарадорлиги натижалари келтирилган.

Рецидивларни олдини олиш мақсадида, биоидентик эстроген - эстрадиол валерат ва гестаген - диеногест компонентларини ўз ичига олган комплекс комбинацияланган монофазик орал контрацептив (КОК) терапияси таклиф этилган.

Ушбу мезонларга биноан даволаш самарадорлиги баҳоланди:

1. 8 кундан ортиқ давом этадиган ваёки қон йўқотиш ҳажми ≥ 80 мл бўлган қон кетиш ҳолатлари йўқ.

2. Репродуктив тизимда ножўя таъсирларнинг йўқлиги: аменорея, дисменорея, ҳайз кўришга ўхшаш тартибсиз қон кетиш, мастодиния.

3. Бош оғриғи, кўнгил айниш, қорин оғриғи, тана вазнининг ошишининг йўқлиги.

4. Менструал циклнинг 20-25-кунида м-эхо қалинлигининг 6-8 мм гача камайиши.

Қабул қилинган даволанишнинг таъсири бор ёки йўқлигига қараб, асосий гуруҳдаги беморлар 1- ва 2- гуруҳларга бўлинган.

1-гуруҳга гормонал препаратни қабул қилганидан 3 ой ўтгач, цикл меъёрлашган 61(91,0%) нафар беморлар кирган.

2-гуруҳга қолган 6 (8,96%) нафар беморлар кирган, улар гормонал препаратни қабул қилиш пайтида қонли ажралма ажралиши ҳақида шикоят қилишган. Бундан ташқари, ушбу 6 беморда гормонал препаратни 3 ойлик қабул қилишни тўхтатгандан сўнг, яна бир менструал қон кетиши қайд этилди, бу комбинирланган гормонал контрацептив воситани қабул қилишдан биров кўпроқ бўлган. Ушбу гуруҳдаги беморларга яна 3 цикл давомида гормонал препаратни қабул қилиш тавсия этилган.

1- ва 2-гуруҳ беморларида м-эхо қалинлигини 3 ойлик гормонал препаратни ҳайз кўришга ўхшаш қон кетиш бошланганидан 5 кун ўтгач таққослаш амалга оширилди (4-жадвал).

4-жадвал

Даволаш фонида беморларда бачадоннинг ультратовуш кўрсаткичларининг динамикаси, $M \pm m$, мм

Беморлар гуруҳи	М-эхо, мм	Бачадон узунлиги, мм	Бачадоннинг олд-орқа ўлчами, мм	Бачадон кенглиги, мм
Даволашдан олдин				
Асосий гуруҳ (n=67)	16,5±4,5	66,1 ±1,0	54,3±0,7	54,2 ±1,1
6 ойдан сўнг				
1-гуруҳ ижобий самарали даволашдан кейин (n= 61)	5,4±2,9*	52,7±0,6	45,3±0,4	55,2±0,5
2-гуруҳ қисман самарали даволашдан кейин (n= 6)	10,0 ±0,8	58,8 ± 1,0	51,3 ± 1,0	52,0 ± 1,0

Изоҳ: *- $p < 0,05$ - асосий гуруҳ ва 1 гуруҳ ўртасидаги фарқ ишончлилиги.

Натижалар шуни кўрсатдики, 1 - гуруҳ беморларининг аксариятида – (n=61 (91,0%)) М – эхо $5,4 \pm 0,13$ мм, қолган 6 (8,9%) беморларда - $10,0 \pm 0,8$ мм.

1-гуруҳ беморларининг м-эхо ишонч оралиғи - 5,04 дан 5,86 мм гача, 2–гуруҳдаги 6 беморда - 11,1 дан 9,5 мм гача.

Асосий гуруҳда даволашдан кейин ижобий натижа қайд этилган 22 нафар бемор (1-гуруҳ) ва даволашдан кейин қисман ижобий натижа кузатилган 6 нафар бемор (2-гуруҳ) ER интензивлигини қиёсий тавсифлаш мақсадида танлаб олинди (5-жадвал).

3 ойлик гормон терапиясидан сўнг аниқланган ER экспрессиясининг +1 балл билан ошиши ($3,5 \pm 1,8\%$ дан $68,2 \pm 9,9\%$ гача, $p < 0,001$), ER экспрессиясининг +2 балл билан пасайиши ($57,1 \pm 9,4\%$ дан $27,3 \pm 9,5\%$ гача, $p < 0,001$), шунингдек рецептивлиги +3 балл ($39,4 \pm 9,2\%$ дан $3,5 \pm 1,8$, $p < 0,001$) бўлган хужайралар сонининг камайиши регенерация жараёнларининг бошланишини ва эндометрийнинг кейинги пролиферациясини кўрсатади.

Даволашдан қисман таъсирга эга бўлган 2-гуруҳда ER сони +1 балл ($3,5 \pm 1,8\%$ дан $29,3 \pm 4,7\%$ гача, $p < 0,001$) сезиларли даражада ошди, аммо даволашдан ижобий таъсир олган 1 - гуруҳдаги беморларга нисбатан улар 2,3 баравар кам эди, $p < 0,001$.

5-жадвал

БАҚҚ билан оғриган беморларда даволашдан олдин ва кейин эстроген рецепторлари интензивлигининг қиёсий тавсифи

Гуруҳлар	Хужайралар сони	Эстрогенга рецепторлар		
		балллар		
		+1	+2	+3
Асосий гуруҳ (n=28)	100	$3,5 \pm 1,8\%$	$57,1 \pm 9,4\%$	$39,4 \pm 9,2\%$
1-гуруҳ даволашдан кейинги ижобий самарали (n=22)	100	$68,2 \pm 9,46\%$ **	$27,3 \pm 4,5\%$ **	$3,5 \pm 1,8\%$ **
2-гуруҳ даволашдан кейинги қисман самарали (n=6)	100	$29,3 \pm 4,7\%$ ** ^	$51,4 \pm 4,99\%$ ^	$19,3 \pm 3,9\%$ **^
Таққослаш гуруҳи, n=12	100	$83,3 \pm 10,8\%$	$16,7 \pm 10,8\%$	-

Изоҳ: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ - асосий гуруҳ 1- ва 2- гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишончлилиги; ^ - $p < 0,001$ – 1- ва 2- гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишончлилиги.

ER +2 балл бўлган хужайралар сони кўриб чиқилда, даволашдан қисман таъсир олган беморларда (2-гуруҳ) уларнинг сони деярли бир хил бўлиб қолди, худди даволашдан олдинги гуруҳда бўлгани каби, асосий гуруҳда $57,1 \pm 9,4\%$, 2-гуруҳда $51,4 \pm 4,99\%$. Яъни, гормон препаратини 3 ой давомида қабул

қилгандан сўнг, ER +2 балл бўлган хужайралар сонининг кўпайиши ёки камайиши қон кетишининг такрорланишини олдиндан башорат қилиш учун муҳим белги бўлиши мумкин.

Ижобий таъсирга эга бўлган беморлар гуруҳида PR+1 экспрессиясининг $17,9 \pm 7,2\%$ дан $77,3 \pm 8,9\%$ гача ўсиши қайд этилди, фарқ даволашдан олдинги гуруҳга нисбатан ишончли, $p < 0,005$. Бундан ташқари, даволашдан ижобий таъсир олган беморларда +2 балли рецепторлар сонининг $22,7 \pm 4,2\%$ гача сезиларли даражада камайиши қайд этилган - даволанишдан олдинги билан солиштириганда - $42,9 \pm 4,9\%$, $p < 0,005$.

Даволашдан қисман таъсир олган беморларнинг 2-гуруҳида PR сонининг +1 баллга ($17,9 \pm 7,2\%$ дан $33,3 \pm 4,7\%$ гача) кўпайиши қайд этилган, аммо бу кўрсаткич таққослаш гуруҳига қараганда 3 барабар паст эди - $87,3 \pm 3,3\%$ (6-жадвал).

PR +2 балл кўрсаткичига эга хужайралар сони $66,7 \pm 4,7\%$ ни ташкил қилган, бу кўрсаткич даволашдан ижобий таъсир кузатилган гуруҳдаги беморларга нисбатан 3 баробар ва меъёрий циклга эга гуруҳдаги беморларга нисбатан бир баробар кўпдир - $12,7 \pm 3,3\%$. Иккала ҳолатда ҳам фарқлар статистик жиҳатдан ишончли эканлиги аниқланди.

Шу билан бирга, 1 ва 2 гуруҳ беморларида PR+ 3 иммуногистохимёвий текширилмаган, даволашдан олдин уларнинг сони $39,2 \pm 9,2\%$ ни ташкил этган.

3 цикл давомида гормонал дори ёрдамида даволанишдан сўнг цитокин даражаси натижаларини кўриб чиқилганда, беморларнинг 1 гуруҳида (даволанишнинг ижобий таъсири билан) даволанишдан олдинги натижага нисбатан ($2,1 \pm 0,1$ пг/мл дан $8,2 \pm 0,6$ пг / мл гача, $p < 0,05$) ифн-γ $3,9$ барабар ошганлиги аниқланган.

6-жадвал

АБҚҚ билан оғриган беморларда даволашдан олдин ва кейинги прогестерон рецепторлари интенсивлигининг қиёсий тавсифи

Гуруҳлар	Хужайралар сони	Прогестеронга рецепторлар		
		баллар		
		+1	+2	+3
Асосий гуруҳ (n=28)	100	$17,9 \pm 7,2\%$	$42,9 \pm 4,9\%$	$9,2 \pm 9,2\%$
1-гуруҳ даволашдан кейинги ижобий самарали (n=22)	100	$77,3 \pm 8,9\%^{**}$	$22,7 \pm 4,2\%^{**}$	-
2-гуруҳ даволашдан кейинги қисман самарали (n=6)	100	$33,3 \pm 4,7\%^* \wedge$	$66,7 \pm 4,7\%^{***} \wedge$	-
Таққослаш гуруҳи, n=12	100	$87,3 \pm 3,3\%$	$12,7 \pm 3,3\%$	-

Изоҳ: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,005$; *** - $p < 0,001$ – асосий гуруҳ 1- ва 2- гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишончилиги; ^- $p < 0,001$ 1- ва 2- гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишончилиги.

1-гуруҳдаги ИФН- γ кўрсаткичлари 2-гуруҳдаги $3,12 \pm 0,1$ пг/мл га нисбатан 2,6 баравар $8,2 \pm 0,6$ пг/мл га ошган бўлсада, гуруҳлар ўртасида ишончли фарқ кузатилмади.

ТНФ- α га келсак, унинг 1-гуруҳдаги даволанишдан кейинги кўрсаткичлари - $3,5 \pm 0,7$ пг/мл ёки менструал циклнинг бузилиши бўлмаган аёлларда - $2,2 \pm 0,5$ - пг/мл сезиларли даражада фарқ қилмади (7-жадвал).

ИЛ-2 кўрсаткичлар таҳлили давомида шу аниқ бўлдики, 1-гуруҳ вакилларида қайд этилган натижалар даводан олдинги кўрсаткичларга нисбатан 2,7 марта юқори бўлиб, даво усулининг самарасини кўрсатиб берди: $21,6 \pm 0,5$ пг/мл ва $8,12 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,05$. Даволанишдан кейин 2-гуруҳдаги беморларда ИЛ-2 кўрсаткичи асосий гуруҳдаги кўрсаткичдан фарқ қилмади, мос равишда $9,31 \pm 0,1$ пг/мл ва $8,12 \pm 0,3$ пг/мл.

Даволаш таъсири бўлган 1-гуруҳ беморларининг қон зардобидидаги ИЛ-6 даражасини ўрганиш натижалари таҳлил қилинганда, бу цитокин асосий гуруҳга нисбатан 2,8 баравар камайганлиги аниқланди - 1-гуруҳда $2,5 \pm 0,2$ пг/мл, асосий гуруҳда $7,09 \pm 0,4$ пг/мл, $p < 0,05$.

БАҚҚ рецидивни бошдан кечирган 2-гуруҳ беморларида ИЛ-6 ўртача $7,1 \pm 0,5$ пг/мл ни ташкил этди, яъни $7,09 \pm 0,4$ пг/мл даволашдан олдинги кўрсаткичлардан фарқ қилмади, бу 1-гуруҳ ва таққослаш гуруҳи маълумотларига нисбатан анча кўп эканлиги кузатилди.

7-жадвал

Даволашдан олдин ва кейин аномал бачадондан қон кетиши бўлган беморларда цитокинларнинг қиёсий даражаси, пг/мл

Гуруҳлар	ИФН- γ пг/мл	ФНО- α пг/мл	ИЛ-2 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл
Асосий гуруҳ (n= 67)	$2,1 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$8,12 \pm 0,3$	$7,09 \pm 0,4$
1 гуруҳ- даволашдан кейинги ижобий самарали (n= 61)	$8,2 \pm 0,6$ *	$3,5 \pm 0,7$	$21,6 \pm 0,5$ *	$2,5 \pm 0,2$ *
2 гуруҳ -даволашдан кейинги қисман самарали (n= 6)	$3,12 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,5$	$9,31 \pm 0,1$ ^	$7,1 \pm 0,5$ ^
Таққослаш гуруҳи (n=25)	$9,47 \pm 0,3$	$4,22 \pm 0,2$	$29,89 \pm 1,0$	$1,69 \pm 0,1$

Изоҳ: * - $p < 0,05$ – асосий гуруҳ 1- ва 2- гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишончилиги; ^- $p < 0,001$ - 1- ва 2- гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишончилиги.

БАҚҚ ва ЭГ даволаш самарадорлигини ИФН- γ , ИЛ-2 кўрсаткичларининг ошиши билан биргаликда +1 баллга стероид рецепторлари сонининг кўпайиши билан бир вақтнинг ўзида ИЛ-6 даражасининг пасайиши, шунингдек ИФН- γ даражасининг ошиши билан ($r=0,78$; $p < 0,05$) ва ИЛ-2 ($r=0,72$; $p < 0,05$) ўртача қабул қилиш + 2 балл бўлган ER билан баҳолаш

мумкин. Шунингдек, ифн-γ ($r=0.76$; $p<0.05$), ИЛ-2 ($r=0.76$; $p<0.05$) кўрсаткичлари, шунингдек ИЛ-6 ($r=0.78$; $p<0.05$) ўртача қабул қилинган PR билан +2 балл ўртасида ишончли ижобий корреляция аниқланди.

Даволаш бошланганидан 6 ой ўтгач ультратовуш текшируви натижалари 8-жадвалда келтирилган.

8-жадвал

6 ойдан кейин даволанишдан олдин ва кейин ультратовуш кўрсаткичларининг динамикаси, $M \pm m$, мм

Текширилганлар гуруҳи	М-эхо, мм	Бачадон узунлиги, мм	Бачадон олди-орқа ўлчами, мм	Бачадон кенглиги, мм
Даволашдан олдин асосий гуруҳ (n=67)	16,5±0,2	66,1 ±1,0	54,3±0,7	54,2 ±1,1
Даволашдан кейин асосий гуруҳ (n=67)	5,4±0,8**	56,7±0,4	51,3±0,4	55,2±0,5

Изоҳ: **- $p<0,005$ даволанишдан кейинги гуруҳга нисбатан фарқларнинг ишончилиги.

Таҳлилда даволашдан кейин м-эхо қалинлигининг 16,5±0,2 мм дан 5,4±0,8 мм гача 3 баравар камайиши аниқланган. Даволашдан кейин бачадон танасининг кўрсаткичлари бироз пасайган, аммо ишончли фарқлар кузатилмаган.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқот РЁдаги беморларда БАҚК ва ЭГЖ ни даволаш самарадорлигини назорат қилувчи омиллар сифатида цитокинлар ва стероид гормон рецепторлари экспрессиясининг кўрсаткичларини таҳлил қилиш имконини беради. ER экспрессиясининг +1 баллга ошиши (3,5±1,8% дан 68,2±9,9% гача, $p<0,001$), ER экспрессиясининг пасайиши +2 балл (57,1±9,4% дан 27,3±9,5% гача, $p<0,001$), шунингдек рецептивлиги +3 балл бўлган хужайралар сонининг камайиши (39,4±9,2% дан 3,5±1,8, $p<0,001$) эндометрий кейинги пролиферацияси билан регенерация жараёнларининг бошланишини кўрсатади. Қон кетишининг такрорланишининг прогностик белгиси гормонал препаратни қабул қилишнинг 3 циклидан кейин ER сонининг кўпайиши ёки камаймаслиги +1 балл (29,3±4,7%), +2 балл (51,4±4,99%) ва +3 балл (19,3±3,9%) эканлиги аниқланган.

ХУЛОСАЛАР

1. АБҚК билан оғриган беморларнинг генератив тарихини ўрганиш сезиларли даражада анамнезининг оғирлигини кўрсатди: асосий гуруҳдаги ҳар 10 бемордан бирида бепуштлик қайд этилган - 9 (13,5±4,2%); 3 ёки ундан ортиқ туғиш тарихи - асосий гуруҳдаги беморларнинг сезиларли даражада кўплиги – мос равишда 34(50,7±6,1%) ва 12(24,0±6,0%), $p<0,005$; анамнезда беморларнинг ярмидан кўпида тиббий абортлар ва ўз-ўзидан тушишларг мавжуд бўлган; АБҚК билан оғриган беморларда темир танқислиги анемияси, диффуз буқоқ, шунингдек ёғ алмашинувининг бузилиши, сут безларининг яхши сифатли патологияси, каби турли хил касалликлар ташхисланган.

2. Асосий гуруҳдаги беморлар орасида жинсий аъзоларнинг сурункали яллиғланиш касалликлари таққослаш гуруҳига қараганда 3,9 марта тез - тез

аниқланган – мос равишда 21(31,3±5,7%) ва 4(8,0±3,8%), $p<0,001$. Функционал тухумдон кисталари 8 (11,9±3,95%) нафар АБКҚ бўлган ҳар 10 беморда аниқланган; АБКҚ мавжуд бўлган гуруҳ ва таққослаш гуруҳида эски йиртилишлар билан бачадон бўйни деформациялари мос равишда 3(6,0±3,4%) ва 13(19,4±4,8%), $p<0,05$; беморларнинг ярмидан кўпи ҳомиладорликдан сақланишда бачадон контрацептивлардан фойдаланишган ва 38 (56,7%) нафар беморлар 8 йилгача узлуксиз равишда фойдаланганлар.

3. Иммуногистокимёвий текширувлар натижаларига кўра, АБКҚ ва ЭГ билан оғриган беморлар ва менструал циклнинг бузилишисиз текширилганлар мос равишда 96,5% ва 82,1%, яъни ҳужайралар сони кўплиги қайд этилган, юқори эстроген ва прогестерон рецептивлик даражаси мос равишда +2 ва +3 балл бўлган. АБКҚ ва ЭГ билан оғриган беморларда периферик қонда яллиғланишга қарши цитокинлар таркибини таҳлил қилиш натижалари ҳайз кўриш бузилиши бўлмаган аёлларга нисбатан яллиғланишга қарши цитокинлар - ИФН- γ , ТНФ- α , ИЛ-2 даражасининг статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайишини ва қон зардобида яллиғланиш чақирувчи цитокин - ИЛ-6 нинг кўпайишини кўрсатди.

4. АБКҚ ва ГЭни даволаш самарадорлигини ИФН- γ , ИЛ-2 кўрсаткичларининг ошиши билан, стероид рецепторлари сонининг кўпайиши билан биргаликда +1 балл, бир вақтнинг ўзида ИЛ-6 даражасининг пасайиши билан, шунингдек ИФН- γ даражасининг ошиши билан ($r=0,78$; $p<0,05$) ва ИЛ-2 ($r=0,72$; $p<0,05$) ўртача қабул қилинган эстроген рецепторлари билан + 2 балл баҳолаш мумкин. Шунингдек, ИФН- γ ($r=0,76$; $p<0,05$), ИЛ-2 ($r=0,76$; $p<0,05$) кўрсаткичлари, шунингдек ИЛ-6 ($r=0,78$; $p<0,05$) ўртача қабул қилинган PR билан +2 балл ўртасидаги ишончли ижобий корреляция аниқланди.

5. Репродуктив ёшдаги беморларда аномал бачадондан қон кетиш учун рецидивга қарши терапия сифатида 3 ойдан кейин диеногест билан биоэдентик эстроген - эстрадиол валератни ўз ичига олган кўп фазали контрацептив препаратни тавсия этиш ИФН- γ , ИЛ2 ошишига олиб келади, стероид рецепторлари сонининг кўпайиши билан биргаликда +1 балл, бир вақтнинг ўзида ИЛ-6 даражасининг пасайиши, шунингдек ИФН- γ даражасининг ошиши ($r=0,78$; $p<0,05$) ва ИЛ-2 ($r=0,72$; $p<0,05$) эстроген рецепторлари билан ўртача рецептивлик +2 балл кузатилади. Эстроген рецепторларининг кўпайиши +2 балл, PR +1 балл ва +2 балл гормонал препаратни 3 ойлик қабул қилганидан кейин қон кетишининг тақрорланишининг прогностик белгиси бўлиб, гормонал препаратни 3 ойлик қайта тайинлашни талаб қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИИ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.11.2023. Tib. 114.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА**
**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И
РЕБЕНКА**

МИРАЛИЕВ ФАХРИДДИН КАРИМДЖАНОВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С АНОМАЛЬНЫМИ
МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ - 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2024.4. PhD/Tib2353.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребенка.

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

Научный руководитель: **Алиева Дильфуза Абдуллаевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Каримова Феруза Джавдатовна**
доктор медицинских наук, профессор

Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский Государственный
стоматологический институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребенка (Адрес: 100124, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул.Мирзо Улугбека 132а, Тел.: (+99871) 263-33-14, e-mail: info@uzaig.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка (зарегистрирована, № _____). (Адрес: 100124, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбека 132а, Тел.: (+99871) 263-33-14, e-mail: info@uzaig.uz).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 год.

(Протокол рассылки № ____ от «_____» _____ 2025 года)

Н.С. Надырханова

Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

А.М.Бабаханова

Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор философии
по медицинским наукам (PhD)

М.М. Асатова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы в мире аномальные маточные кровотечения являются одной из наиболее распространённых патологий женской репродуктивной системы, приводящих к обращению за медицинской помощью и внутриматочным вмешательствам. Согласно статистическим данным, данная патология выявляется у 17–24% женщин репродуктивного возраста: «...несмотря на постоянное развитие и совершенствование методов диагностики и лечения, отмечается рост числа случаев аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста...». На основании статистических данных до 65% женщин репродуктивного возраста обращаются за медицинской помощью из-за обильных менструальных кровотечений. При этом хирургическое лечение, нередко приводящее к утрате репродуктивного органа, проводится у 40% молодых женщин, страдающих хроническими маточными кровотечениями.

В настоящее время в мире диагностика аномальных маточных кровотечений, обусловленных гиперплазией эндометрия, остается сложной и вызывает активные дискуссии среди специалистов. В последние годы продолжают научные исследования, направленные на повышение эффективности в изучении причин и подходов к лечению аномальных маточных кровотечений. Разработка эффективных методов прогнозирования, диагностики и терапии, а также совершенствование протоколов и алгоритмов их ведения на основе научных данных, остается актуальной задачей, требующей комплексного решения.

В нашей стране в настоящее время проводятся широкомасштабные мероприятия по реформированию системы социальной защиты и здравоохранения населения, профилактике, диагностике и лечению различных заболеваний среди населения. В системе здравоохранения необходимо совершенствовать государственное управление, трансформировать первичное звено в эффективный инструмент ранней диагностики и лечения заболеваний, ускорять процесс цифровизации, формировать краткосрочные и долгосрочные планы развития медицинской отрасли, увеличивать объем и значительно улучшать качество оказываемых медицинских услуг. Выполнение этих задач позволит повысить качество медицинских услуг, предоставляемых гинекологами, устранить факторы риска, улучшить раннюю диагностику, снизить уровень гинекологических заболеваний среди населения, предотвратить развитие гиперпластических процессов эндометрия, сопровождающихся аномальными маточными кровотечениями. Необходимо провести научно обоснованные исследования для предотвращения осложнений гиперпластических процессов эндометрия, включая аномальные маточные кровотечения, а также усовершенствовать протоколы своевременной диагностики и профилактики этих осложнений у женщин репродуктивного возраста.

Данное диссертационное исследование направлено на реализацию мероприятий, предусмотренных в Законе Республики Узбекистан «Об охране репродуктивного здоровья граждан», который был принят Законодательной палатой 15 февраля 2019 года и одобрен Сенатом 28 февраля 2019 года, а также в Указе Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513 «О дальнейшем улучшении качества и расширении медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» и Указе от 8 сентября 2023 года № 296 «О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения», а также в других нормативно-правовых актах, принятых в данной области.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Последние зарубежные исследования сосредоточены на оптимизации подходов к ведению женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями. В частности, уделяется особое внимание изучению патогенезов гиперплазии эндометрия, которая часто является причиной таких нарушений. Гормональный дисбаланс, включая изменение соотношения эстрогенов и прогестерона, приводит к нарушению рецепторной активности эндометрия и изменению процессов клеточной пролиферации и дифференцировки. Это способствует неконтролируемому росту эндометрия и развитию гиперпластических процессов (Wilson R.B., 2018; Sweet et al., 2012). Большинство ученых считают, что дисфункция яичников, проявляющаяся избыточной выработкой эстрогенов и недостатком прогестерона, является ключевым фактором (Pavlovskaja MA., 2015; Whitaker L, Critchley HO., 2016).

Множество работ подчеркивает важную роль сложной сети цитокиновых взаимодействий в патогенезе этого состояния (Баряева О.Е. и соавтор, 2020). Ключевыми элементами, такими как факторы некроза опухолей (ФНО), хемокины, интерфероны и факторы роста, регулирующие иммунный ответ, воспаление, апоптоз, пролиферацию и ангиогенез, оказываются значительные влияния на развитие ГПЭ. Особенно важным является нарушение регуляции апоптоза под воздействием цитокинов, что способствует бесконтрольному росту эндометрия (Данусевич И.Н., 2019; Tuan T.V., 2022). Отметим, что хронический воспалительный процесс является основным источником повышения уровней цитокинов и простагландинов (Е.С. Ахметова, Т.Е. Белокриницкая, 2020), а также нарушения рецептивности эндометрия (Gao M., Cao C., Zhang X, 2019).

На данный момент исследованы различные аспекты данной патологии, включая иммуногистохимические (Думановская М.Р., 2015; Лызикова Ю.А., 2020) и медико-генетические (Каюмова Д.Т., 2020) аспекты, а также предложены и испытаны методы лечения (Оразов М.Р., 2022; Каппушева Л.М. и соавт., 2022; Асранкулова Д.Б., Назирова З.М., 2021, Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю., 2022).

Однако, существует нехватка данных относительно разработки методов диагностики, тактики ведения пациентов с АМК и ГЭ, а также прогнозирования осложнений заболевания с использованием анализа цитокинов и рецепторов к стероидным гормонам, что обуславливает необходимость проведения данного исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка.

Цель исследования: разработка диагностики и тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и гиперплазией эндометрия.

Задачи исследования:

изучить генеративный и гинекологический анамнез, а также соматический и гинекологический статус у пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями;

изучить состояние экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов эндометрия, а также уровней некоторых цитокинов у женщин с аномальными маточными кровотечениями;

разработать тактику ведения пациенток с аномальными маточными кровотечениями у пациенток репродуктивного возраста;

провести оценку эффективности проведенного лечения у пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

Объектом исследования явились женщины с аномальными маточными кровотечениями (основная группа) и женщины без менструальных нарушений (группа сравнения).

Предметом исследования явились венозная кровь, плазма крови, гистология соскоба, пайпель биопсии эндометрия.

Методы исследования. Для проведения исследования были использованы общеклинические, биохимические, иммуноферментные анализы, иммуногистохимические (ИГХ), гистологические и статистические методы.

Научная новизна исследований заключается в следующем:

доказана роль дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов в генезе аномальных маточных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста;

обоснована длительность приёма многофазного орального контрацептива как метода профилактики гиперпластического процесса эндометрия;

определены иммунологические и иммуногистохимические предикторы неэффективности лечения гиперплазии эндометрия пациенток с аномальным маточным кровотечением в репродуктивном возрасте;

установлена роль стероидных рецепторов и про-противовоспалительных цитокинов для определения длительности противорецидивного лечения у

пациенток с аномальным маточным кровотечением и гиперпластическим процессом эндометрия.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

У пациенток репродуктивного возраста с АМК и ГЭ исследованы показатели про- и противовоспалительных цитокинов, а также рецепторы к стероидным гормонам.

В сфере практического здравоохранения разработан научно обоснованный подход к персонализированному лечению АМК у пациенток репродуктивного возраста с простой гиперплазией эндометрия, позволяющий минимизировать необходимость хирургического вмешательства;

Разработан инновационный алгоритм дифференцированного лечения АМК у женщин репродуктивного возраста. Он основан на использовании многофазного гормонального препарата с учетом индивидуальных особенностей пациентки, выявленных путем иммунологического и ИГХ исследования рецепторов к стероидным гормонам. Такой подход позволяет не только эффективно устранить симптомы кровотечения, но и предотвратить рецидивы, а также развитие ГЭ.

Достоверность результатов исследования подтверждается теоретическими и практическими подходами и методами, применяемыми при проведении исследования, совместимостью теоретических данных с полученными результатами, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством пациенток, обработкой с применением клинических, инструментальных, морфологических, иммунологических, иммуногистохимических, статистических методов, а также заключением и полученными результатами, на основании сравнения результатов исследований с международными и местными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что выявление цитокинов, рецепторов к стероидным гормонам у пациентов репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия при маточных кровотечениях позволит прогнозированию течения заболевания, оптимизировать ведение женщин с данной патологией, а также предотвратить осложнения заболевания.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что выявление цитокинов, рецепторов к стероидным гормонам у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями позволит оздоровлению, предотвратить инвалидизацию и улучшить качество жизни больных.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению экспертной комиссии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка от 19.02.2024 года №20 у-т/18 утверждено:

первая научная новизна: доказывает, что в развитии аномальных маточных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста играет роль дисбаланс про- и

противовоспалительных цитокинов, получены научно-практические сведения, актуальные для здравоохранения и клинической практики. Результаты внедрены в практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка, Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка и многопрофильного медицинского объединения «Бука» Ташкентской области (с заключением Экспертного совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка №20 у-т/18 от 19.02.2024г.). *Социальная эффективность:* своевременное выявление аномальных маточных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия позволяет предотвратить гинекологические осложнения в репродуктивном возрасте. *Экономическая эффективность:* цена про и противовоспалительных цитокинов для диагностики воспалительного процесса составляет 92100 (за каждого (4шт) цитокина – 368 400сум) сум. Стоимость ультразвуковой диагностики матки составляет 107 000 сум. В стандартных случаях затраты на УЗД составляют 107 000 сум, данные исследования проводятся неоднократно для диагностики АМК, а при необходимости проводится динамическое наблюдение (с 107 000 (в среднем 3 раза) $107\,000 \times 3 = 321\,000$ сум за одного пациента). В случае АМК, если достичь экономической эффективности можно только за счет проведения УЗД и цитокинов, как маркер при развитии АМК (экономическая эффективность на каждого пациента составляет 475 000 сум). *Заключение:* у женщин с АМК в репродуктивном возрасте достаточно определить про и противовоспалительные цитокины и УЗД матки и придатки, и при последующих динамических исследованиях, достаточно сделать УЗД, что позволит сэкономить 475 000 сум бюджетных средств;

вторая научная новизна: впервые доказано эффект длительного приёма многофазного орального контрацептива как метода профилактики гиперпластического процесса эндометрия. Результаты внедрены в практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка, Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка и многопрофильного медицинского объединения «Бука» Ташкентской области (с заключением Экспертного совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка №20 у-т/18 от 19.02.2024г.). *Социальная эффективность:* эффект длительного приёма многофазного орального контрацептива, как метода профилактики, может помочь пациентам сохранить репродуктивную функцию в детородном возрасте. *Экономическая эффективность:* принимать в течение 3-х циклов многофазный комбинированный оральный контрацептив (КОК) (сред.цена составляет $77\,000 \times 3 = 231\,000$ сум). Рекомендуемый методический подход позволяет сократить количество ненужных диагностических исследований при повторном проявлении АМК, а экономическая стоимость составляет 475 000 сум (экономическая

эффективность составила 475 000 сум). *Заключение.* Предложенная методика позволяет сократить затраты на повторные лабораторные и инструментальные исследования при рецидиве АМК и сэкономить бюджетные средства в размере 117 000 сум на одного пациента;

третья научная новизна: доказана эффективность иммунологических и иммуногистохимических предикторов при лечении гиперплазии эндометрия пациенток с аномальными маточными кровотечениями в репродуктивном возрасте. Результаты внедрены в практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка, Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка и многопрофильного медицинского объединения «Бука» Ташкентской области (с заключением Экспертного совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка №20 у-т/18 от 19.02.2024г.). *Социальная эффективность:* иммунологические и иммуногистохимические исследования помогают оценить эффективность лечения многофазными комбинированными оральными контрацептивами. *Экономическая эффективность:* цена иммунологических и иммуногистохимических исследований составляет 368400 сум и 850 000 сум, соответственно. Методический подход с исследованием иммунологических и иммуногистохимических исследований, позволяет сократить количество исследований для диагностики и для оценки эффективности лечения у женщин с АМК, при неэффективном лечении процесс может закончиться ампутацией матки, при этом экономическая стоимость составляет 10 219 400 000 сум (экономическая эффективность составила 10 219 400 сум). *Заключение.* Предложенная методика позволяет сократить затраты на повторные лабораторные и инструментальные исследования при рецидиве АМК и сэкономить бюджетные средства в размере 10 219 400 сум на одного пациента;

четвертая научная новизна: впервые установлена роль стероидных рецепторов и про-противовоспалительных цитокинов для определения длительности противорецидивного лечения у пациенток с аномальным маточным кровотечением и гиперпластическим процессом эндометрия. Результаты внедрены в практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка, Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка и многопрофильного медицинского объединения «Бука» Ташкентской области (с заключением Экспертного совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка №20 у-т/18 от 19.02.2024г.). *Социальная эффективность:* у женщин с АМК изучение стероидных рецепторов в сочетании с про-противовоспалительными цитокинами, позволяет своевременно прогнозировать рецидив этой патологии. *Экономическая эффективность:* у женщин с АМК прогнозирование рецидивов гиперпластических процессов позволяет

своевременно подобрать препараты для эффективного лечения, а профилактика осложнений позволяет избежать высоких финансовых затрат. На сегодняшний день на диагностику АМК пациент тратит 1 475 400 сумов, кроме того, консультация гинеколога – 95 000 сум. Общая стоимость диагностики АМК составляет 1 570 400 сум. В случае госпитализации, на основании указанных обследований: женщины могут потратить 5 дней в стационаре -1 500 000 сум, если сделать диагностическую или лечебную гистероскопию, это будет стоить – 10 119 800 сум в день. *Заключение:* У пациенток с АМК прогнозирование рецидивов гиперпластических процессов с помощью изучения стероидных рецепторов в сочетании с про-противовоспалительными цитокинами, позволит сэкономить бюджетные средства до 11 619 800 сум на каждую пациентку и сохранить репродуктивное здоровье.

Апробация работы. Результаты исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях: 2 международных и 2 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 12 научных работ, из них 5 научных статей, в том числе 4- в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи исследования, характеризуется объект исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, приведены научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость и внедрение в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертационного исследования, «**Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение гиперпластических процессов эндометрия и аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы)**», представлен структурированный анализ актуальных научных данных по данной теме, разделенный на три основных раздела. В работе подробно освещены этиологические факторы, влияющие на развитие гиперпластических процессов эндометрия и аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста, а также современные подходы к диагностике и лечению данных состояний. Завершается глава обоснованием значимости исследуемой проблемы и формулировкой ключевых вопросов, которые требуют дальнейшего изучения.

Во второй главе диссертационного исследования, **«Характеристика клинического материала и методы исследования»**, подробно представлены объект и предмет исследования, а также методы сбора и анализа данных, включая статистическую обработку. Исследование, проведенное в РСНПМЦЗМиР, включало 67 пациенток в возрасте от 29 до 49 лет, обратившихся в научно-консультативную поликлинику и гинекологическое отделение центра с жалобами на маточные кровотечения в период с 2017 по 2023 год.

Для всех пациенток основной группы после соответствующей подготовки был выполнен полный объем обследования, включая выскабливание полости матки под контролем гистероскопа с последующим гистологическим исследованием эндометрия. Группу сравнения составили клиничко-лабораторные данные 50 женщин без нарушений менструального цикла, среди которых у 25 пациенток было диагностировано наличие внутриматочного средства (ВМС). У этих пациенток, после соответствующего обследования, проводилась пайпель-аспирация эндометрия при удалении ВМС, выполненная без анестезии и расширения цервикального канала, с последующей гистологической оценкой материала.

В рамках исследования анализировались жалобы женщин из обеих групп, особенности становления менархе, анамнестические данные, показатели паритета, а также наличие сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний.

В рамках исследования был проведен тщательный анализ медицинских данных каждой пациентки, включая возраст начала менструаций, особенности менструального цикла, перенесенные заболевания и хирургические вмешательства, а также репродуктивный анамнез, включающий наличие беременностей и родов. Особое внимание уделялось выявлению факторов риска, способствующих развитию маточных кровотечений, таких как воспалительные заболевания органов малого таза, эндокринные нарушения, аномалии развития матки и другие патологии.

Пациентки основной группы прошли всестороннее гинекологическое обследование, включающее осмотр на гинекологическом кресле, трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза, а также гистероскопию с проведением отдельного диагностического выскабливания цервикального канала и полости матки. Полученные тканевые образцы направлялись на гистологическое и иммуногистохимическое исследование для определения характера и степени патологических изменений эндометрия.

В группе сравнения для изучения состояния эндометрия выполнялась пайпель-биопсия, которая позволяла получить небольшой объем ткани для иммунологического анализа. Это обеспечило возможность сравнить показатели иммунной системы у женщин с аномальными маточными кровотечениями и без них, а также выявить особенности иммунного ответа при данной патологии.

В рамках исследования пациентки неоднократно проходили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, что позволило отслеживать динамику изменений и оценивать эффективность проводимого лечения. Для обеспечения высокой точности диагностики использовалось

оборудование экспертного класса от ведущих мировых производителей, таких как Siemens, Aloka и PhilipsHD3. Первое УЗИ выполнялось в день обращения пациентки в научно-консультативную поликлинику или при госпитализации в гинекологическое отделение. При этом анализировались размеры и структура матки, яичников и других органов малого таза, а также выявлялись патологии, такие как миомы, полипы, кисты и другие образования. Повторные исследования проводились через 3, 6 и 12 месяцев после начала наблюдения, что позволило оценивать динамику изменений и корректировать терапию при необходимости.

Гистероскопия проводилась всем пациенткам под внутривенной анестезией с использованием жесткого диагностического гистероскопа производства компании *Karl Storz* (Германия) с диаметром рабочей части 6 мм и углом обзора 12 градусов.

Морфологическое исследование эндометрия осуществлялось в патоморфологической лаборатории РСНПМЦЗМиР под руководством заведующей Г. Р. Салиходжаевой. Анализ ядерных рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) проводился в иммуногистохимической лаборатории «Premium Diagnostiks» под руководством д.м.н. Д. А. Нишанова.

Для изучения уровней противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИФН- γ) в плазме периферической крови применялся сэндвич-метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Обработка данных включала использование стандартных методов описательной статистики, а также параметрического и непараметрического статистического анализа.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Результаты собственного исследования»**, представлены клинико-лабораторные характеристики обследованных пациенток. При анализе основных жалоб женщин основной группы установлено, что все они обращались с жалобами на обильные, длительные ациклические кровотечения из половых путей. Из анамнеза следует, что все пациентки ранее не одноразово, а в течение 3-х месяцев, получали кровоостанавливающее и противовоспалительное лечение, однако без эффекта.

Около одной из трех пациенток (21, или 31,3%) жаловалась на болезненные менструации. Среди женщин с аномальными маточными кровотечениями у 11 (16,4%) был диагностирован аденомиоз, в то время как у 56 (83,6%) патологий миометрия на УЗИ не выявлено.

Большинство пациенток с аномальными маточными кровотечениями, и женщин, обследованных без нарушений менструального цикла, не имели ультразвуковых признаков патологии миометрия. В группе сравнения патология миометрия по данным УЗИ не обнаружена у 47 (94,0 \pm 4,5%) женщин, и только у 3 (6,0 \pm 3,4%) диагностирован аденомиоз.

Несмотря на то, что в основной группе было в 2,7 раза чаще выявлено ультразвуковое изображение аденомиоза по сравнению с группой женщин с нормальным циклом, эти различия оказались статистически незначимыми.

Толщина эндометрия варьировала от 12 до 21 мм, в среднем составив $15,3 \pm 2,1$ мм.

Результаты исследования становления менархе выявили несколько особенностей у пациенток с аномальными маточными кровотечениями (АМК) и ультразвуковой картиной гиперпластических процессов эндометрия (ГЭ).

Анализ становления менструальной функции показал, что у большинства пациенток с АМК (49, или $73,2 \pm 5,4\%$) возраст менархе был в пределах 15-16 лет. В то время, как почти у всех женщин группы сравнения (48, или $96,0 \pm 2,8\%$), менархе наступил в возрасте 13-14 лет, что значительно чаще, чем в основной группе ($p < 0,001$).

В анамнезе пациенток с ГЭ и АМК часто встречались факторы, способствующие хронизации эндометрита, который играет ключевую роль в патогенезе этих состояний. К ним относятся перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, хирургические вмешательства на половых органах и осложненное течение послеабортного периода.

Выскабливание полости матки было проведено всем 67 пациенткам основной группы, которые были госпитализированы для останковки АМК. Гистероскопическое исследование пациенток основной группы выявило характерные признаки гиперпластических процессов эндометрия (ГЭ). Слизистая оболочка матки была значительно утолщена и отечна, имела бледно-розовый оттенок и была покрыта множеством складок различной высоты, напоминающих рельеф горного хребта. Также наблюдалось увеличение количества устьев маточных желез, которые напоминали кратеры на поверхности слизистой. Одним из наиболее заметных признаков ГЭ являлся феномен «подводных растений»: при изменении скорости потока жидкости, подаваемой в полость матки во время гистероскопии, эндометрий начинал совершать волнообразные движения, как водоросли, колышущиеся под водой. Это связано с изменением структуры эндометрия при гиперплазии, когда стромальные элементы разрастаются и становятся более рыхлыми. Кроме того, у некоторых пациенток наблюдались полиповидные разрастания эндометрия, представлявшие собой округлые образования на ножке, выступающие в полость матки.

Гистероскопическое исследование показало значительные изменения в структуре эндометрия. Вся его поверхность была покрыта множеством складок, напоминающих гребни горного хребта. Высота этих складок варьировалась от 10 до 15 мм, а их края были неровными с фестончатыми очертаниями. Основание каждой складки было широким, что указывало на выраженное утолщение эндометрия. Особое внимание привлекала интенсивная васкуляризация слизистой оболочки: под тонким слоем эпителия четко просматривались расширенные кровеносные сосуды, образующие плотную сеть, что придавало поверхности эндометрия ярко выраженный сосудистый рисунок, напоминающий мраморную текстуру. Цвет складок был неоднородным, с переходами от бледно-розового до ярко-красного. Такая вариативность оттенков могла свидетельствовать о наличии участков с разной

степенью гиперплазии и воспаления. Некоторые участки слизистой оболочки были гиперемированы, что придавало им более насыщенную окраску.

В ходе гистероскопии проводилась инсуффляция жидкости в полость матки. Это позволяло расправить складки эндометрия и обеспечить лучшую визуализацию. При изменении скорости и давления подачи жидкости, наблюдалось движение слизистой оболочки, что подтверждало её эластичность и подвижность. Помимо диффузных изменений, были выявлены и очаговые поражения эндометрия. Некоторые участки слизистой оболочки имели более плотную консистенцию, бугристую поверхность или мелкие кровоизлияния. Также были визуализированы устья маточных труб, которые представляли собой небольшие отверстия, ведущие в полость матки.

Длительное воздействие даже незначительных доз эстрогенов способно вызвать существенные изменения в эндометрии. В частности, оно может привести к развитию железистой гиперплазии, при которой наблюдается аномальное разрастание железистой ткани. В норме эти железы имеют трубчатую форму и выстланы одним слоем эпителиальных клеток кубической или призматической формы. При железистой гиперплазии количество желез значительно увеличивается, они становятся более извилистыми и расширенными, а эпителий может приобретать многослойный характер. В данном исследовании, у более чем половины пациенток с железистой гиперплазией 39 (56,7%), также был диагностирован ХЭ.

Из 50 женщин группы сравнения, 25 пациенткам была проведена пайпель-биопсия эндометрия из полости матки, одновременно с удалением внутриматочного средства.

Морфологическое исследование эндометрия у пациенток из группы сравнения показало стадию пролиферации, характерную для начальной фазы нормального менструального цикла. В этих соскобах были обнаружены железы различной формы, а железистый эпителий был различным по функциональному состоянию. Поверхностный эпителий имел кубическую форму, в то время как в прямых маточных железах с узким просветом эпителий был однорядным цилиндрическим. В железах с легкой извитостью наблюдался многорядный цилиндрический эпителий.

Строма в основном плотная, с редким количеством лимфоцитов и немногочисленными клетками, напоминающими фибробласты. Сосудистая сеть развита слабо, и ее выраженность минимальна. В отдельных участках наблюдаются небольшие скопления лимфоцитов, что указывает на незначительную активность воспалительных процессов. Низкая васкуляризация стромы подтверждает ограниченное кровоснабжение.

Таким образом, у пациенток с аномальными маточными кровотечениями (АМК) железистая гиперплазия эндометрия (ГЭ) развивался на фоне длительного воздействия небольшого количества эстрогенов. Этот процесс характеризовался образованием большого числа расширенных трубчатых желез, выстланных кубическим и призматическим эпителием. Гистологическое подтверждение хронического эндометрита (ХЭ) было установлено у более половины пациенток. Анализ образцов эндометрия

выявил характерные признаки ХЭ, свидетельствующие о длительном воспалительном процессе и структурных изменениях в тканях. Одним из ключевых признаков является присутствие плазматических клеток, которые активно участвуют в иммунном ответе организма, а также лимфоидных фолликулоподобных воспалительных инфильтратов, что указывает на хроническое воспаление и нарушение иммунного гомеостаза.

АМК и ПГЭ представляют собой распространенные гинекологические заболевания, вызывающие системные иммунные изменения, затрагивающие нейрогуморальную регуляцию репродуктивной системы, что может привести к серьезным последствиям для здоровья женщины.

Дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза клеток эндометрия также является важным фактором в патогенезе АМК и ПГЭ. Этот дисбаланс приводит к избыточному росту эндометрия и нарушению его структуры.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «**Результаты исследования иммуногистохимических и иммунологических особенностей эндометрия у пациенток с аномальными маточными кровотечениями и гиперпластическим процессом эндометрия**», представлены данные о характеристиках иммуногистохимических свойств эндометрия и особенностях цитокинового статуса у пациенток с АМК и ПГЭ.

Из 67 пациенток основной группы, у которых морфологически был подтвержден диагноз гиперплазии эндометрия (ГЭ), 28 прошли дополнительное иммуногистохимическое (ИГХ) исследование гистологических соскобов эндометрия. Контрольной группой послужили образцы, полученные пайпель-биопсией из полости матки у 12 из 25 женщин без нарушений менструального цикла при удалении внутриматочного устройства с последующим гистологическим анализом материала (табл. 1).

Таблица 1

Результаты изучения интенсивности рецептивности эндометрия к эстрогену у пациенток с АМК и ГЭ

Группы	Число клеток	Рецепторы к эстрогену		
		баллы		
		+1	+2	+3
Основная группа (n=28)	100	3,5±3,5%	57,1±9,4%	39,4±9,2%
Группа сравнения (n=12)	100	83,3±10,8%***	16,7±10,8%*	-

*Примечание: *- p < 0,05, *** - p < 0,001 – различие достоверно между основной группой и группой сравнения.*

Как показано в таблице 1, в группе пациенток с АМК процент клеток с положительной реакцией на рецептор эстрогена (ER) с оценкой +1 составил 3,5±3,5%, что значительно ниже, чем 83,3±10,8% в группе сравнения без патологий эндометрия (p < 0,001). Также у пациенток с АМК значительно чаще

выявлялись клетки с оценками +2 и +3 по ER — $57,1 \pm 9,4\%$ и $39,4 \pm 9,2\%$ соответственно. В то время как в группе сравнения среди обследованных без нарушений менструального цикла клетки с оценкой +3 не были обнаружены, а с рецептором +2 — лишь $16,7 \pm 10,8\%$.

При анализе интенсивности PR (таблица 2) было установлено, что в группе пациенток с АМК большинство клеток эндометрия демонстрировали низкий уровень PR с оценкой +1, составив $17,9 \pm 3,8\%$. В группе сравнения, наоборот, преобладали клетки с низкой рецептивностью PR с оценкой +1, что составило $87,3 \pm 3,3\%$ ($p < 0,001$).

Таблица 2

Результаты изучения интенсивности рецептивности эндометрия к прогестерону у пациенток с гиперпластическим процессом эндометрия и АМК

Группы	Число клеток	Рецепторы к прогестерону		
		баллы		
		+1	+2	+3
Основная группа (n=28)	100	$17,9 \pm 7,2\%$	$42,9 \pm 4,9\%$	$39,2 \pm 9,2\%$
Группа сравнения (n=12)	100	$87,3 \pm 3,3\%$ ***	$12,7 \pm 3,3\%$ ***	-

*Примечание: *** - $p < 0,001$ – различие достоверно между показателями основной группой и группой сравнения*

В группе сравнения не было выявлено клеток с PR на уровне +3 балла. В то же время, у почти половины клеток ($42,9 \pm 4,9\%$) пациенток с АМК уровень PR составил +2 балла, что значительно выше, чем $12,7 \pm 3,3\%$ в группе сравнения ($p < 0,001$).

Уровень ИФН- γ у пациенток основной группы составил $2,11 \pm 0,1$ пг/мл, в то время как в группе сравнения этот показатель был значительно выше — $9,47 \pm 0,3$ пг/мл ($p < 0,05$). (табл.3).

Таблица 3

Уровень цитокинов у пациенток репродуктивного возраста с аномальным маточным кровотечением и гиперпластическим процессом эндометрия

Группы обследованных	ИФН- γ пг/мл	ФНО- α пг/мл	ИЛ-2 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл
Основная группа, n= 67	$2,11 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$8,12 \pm 0,3$	$7,09 \pm 0,4$
Группа сравнения, n=25	$9,47 \pm 0,3^*$	$4,22 \pm 0,2^*$	$29,89 \pm 1,0^*$	$1,69 \pm 0,1^*$

*Примечание: *- $p < 0,05$ различие достоверно по сравнению с данными группы сравнения.*

Результаты исследования показали, что у пациенток с АМК и ГЭ уровень данных белков был в 4,5 раза ниже, чем у женщин с сохраненным менструальным циклом.

У пациенток с АМК и ГЭ было зафиксировано статистически значимое снижение концентрации ФНО- α в сыворотке крови ($1,1 \pm 0,1$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой ($4,22 \pm 0,2$ пг/мл). Это указывает на нарушение процесса апоптоза — запрограммированной гибели клеток, которая играет важную роль в обновлении эндометрия и предотвращении развития патологий.

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-2 в сыворотке крови у пациенток с АМК и ГЭ ($8,12 \pm 0,3$ пг/мл) был значительно ниже, чем в контрольной группе ($29,89 \pm 1,0$ пг/мл), что свидетельствует о недостаточности противовоспалительной защиты и возможном хроническом воспалении в эндометрии у пациенток основной группы.

Уровень ИЛ-6 в группе сравнения составил $1,69 \pm 0,1$ пг/мл, в основной группе — $7,09 \pm 0,4$ пг/мл ($p < 0,05$).

Избыточная продукция ИЛ-6 может привести к повреждению тканей вследствие аутоиммунных реакций. Наши исследования показали, что у пациенток с АМК и ГЭ наблюдается достоверно более высокий уровень ИЛ-6 ($7,09 \pm 0,4$ пг/мл), по сравнению с $1,69 \pm 0,1$ пг/мл в группе обследованных без нарушений менструального цикла.

У пациенток с АМК на фоне ГЭ установлена достоверная положительная корреляция между уровнем следующих цитокинов и рецепторами:

ИФН- γ ($r=0,78$; $p < 0,05$), ФНО- α ($r=0,72$; $p < 0,05$) и ИЛ-2 ($r=0,72$; $p < 0,05$) с ER, при умеренной рецепции (+2 балла) и высокой рецепции (+3 балла), а также с PR при низкой рецепции (+1 балл).

ИЛ-6 ($r=0,76$; $p < 0,05$) показал корреляцию с PR в +2 балла и с ER при рецепции +1 балл.

Результаты исследования позволяют рассматривать уровни провоспалительных цитокинов и показатели экспрессии рецепторов стероидных гормонов, как возможные маркеры АМК и ГПЭ у пациенток в репродуктивном возрасте.

В пятой главе диссертации, под названием «Эффективность гормонотерапии в лечении пациенток с аномальным маточным кровотечением и гиперплазией эндометрия в репродуктивном возрасте», представлены результаты исследования применения комбинированного гормонального препарата, включающего эстрадиол валерат (биоидентичный эстроген) и диеногест (гестаген), для лечения АМК у женщин различных возрастных групп, включая подростков. Для предотвращения рецидивов АМК и ГЭ в качестве гормональной терапии был выбран многофазный комбинированный оральный контрацептив (КОК).

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям:

1. Отсутствие эпизодов кровотечений, продолжающихся более 8 дней и/или с объемом кровопотери ≥ 80 мл.

2. Отсутствие нежелательных эффектов со стороны репродуктивной системы: аменореи, дисменореи, нерегулярных менструальноподобных кровотечений, мастодинии.

3. Отсутствие головной боли, тошноты, болей в животе, увеличение массы тела.

4. Уменьшение толщины М-эхо до 6-8 мм на 20–25-й день менструального цикла.

Следует отметить, что на фоне приема препарата в течение трех циклов у пациенток не наблюдалось жалоб на боли в нижней части живота и пояснично-крестцовой области во время менструации, тошноту, мастодинию или увеличение веса.

В зависимости от эффекта, полученного от лечения, пациентки основной группы были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли 61 (91,0%) пациентка, у которых через три месяца приема гормонального препарата нормализовался менструальный цикл. Во вторую подгруппу вошли 6 (8,96%) пациенток, у которых сохранялись мажущиеся кровянистые выделения при приеме препарата. Кроме того, после прекращения приема препарата на протяжении трех месяцев, у этих 6 пациенток наступило менструальное кровотечение, которое было несколько обильнее, чем при приеме комбинированного орального контрацептива. Пациенткам этой группы было рекомендовано продолжить прием гормонального препарата еще на три месяца.

Для оценки эффективности лечения проведено сравнение толщины М-эхо у пациенток из первой и второй группы через три месяца приема гормонального препарата, на пятый день после начала менструально-подобного кровотечения (см. таблицу 4). Результаты показали, что у большинства пациенток первой группы (91,0%) М-эхо составило $5,4 \pm 0,13$ мм, в то время как у пациенток второй группы этот показатель составил $10,0 \pm 0,8$ мм. Доверительный интервал для М-эхо у пациенток первой группы составил от 5,04 до 5,86 мм, в то время как для второй группы он находился в пределах от 9,5 до 11,1 мм.

Таблица 4

Динамика УЗ-показателей матки у пациенток на фоне проведенного лечения, $M \pm m$, мм

Группы	М-эхо, мм	Длина матки, мм	ПЗР матки, мм	Ширина матки, мм
До лечения				
Основная группа (n=67)	$16,5 \pm 4,5$	$66,1 \pm 1,0$	$54,3 \pm 0,7$	$54,2 \pm 1,1$
Через 6 месяцев				
1 группа после лечения с положительным эффектом (n= 61)	$5,4 \pm 2,9^*$	$52,7 \pm 0,6$	$45,3 \pm 0,4$	$55,2 \pm 0,5$

2 группа с частичным эффектом от лечения (n= 6)	10,0 ±0,8	58,8 ± 1,0	51,3 ± 1,0	52,0 ± 1,0
---	-----------	------------	------------	------------

*Примечание: * - p < 0,05 - различие достоверно между основной группой и 1 группой.*

Для сравнительного анализа интенсивности экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) в основной группе были отобраны 22 пациентки с положительным эффектом от лечения (1 группа) и 6 пациенток с частичным эффектом (2 группа) (см. таблицу 5).

Через три месяца гормональной терапии у пациенток из 1 группы наблюдалось значительное увеличение экспрессии ER с +1 баллом (с 3,5±1,8% до 68,2±9,9%, p<0,001), снижение экспрессии ER с +2 баллами (с 57,1±9,4% до 27,3±9,5%, p<0,001) и снижение количества клеток с рецепторной активностью +3 балла (с 39,4±9,2% до 3,5±1,8%, p<0,001), что свидетельствует о начале процессов регенерации и последующей пролиферации эндометрия.

В 2 группе с частичным эффектом от лечения также было зафиксировано достоверное увеличение количества клеток с ER +1 баллом (с 3,5±1,8% до 29,3±4,7%, p<0,001), однако это увеличение было в 2,3 раза меньше, чем у пациенток с положительным эффектом от лечения (p<0,001).

Что касается количества клеток с ER +2 баллами, у пациенток второй группы их количество практически не изменилось, оставаясь на уровне 57,1±9,4% в основной группе и 51,4±4,99% во второй группе. Это может служить прогностическим маркером возможного рецидива кровотечения, поскольку повышенное количество или отсутствие снижения клеток с ER +2 балла после трех месяцев лечения, может указывать на высокий риск повторных нарушений.

Таблица 5

Сравнительная характеристика интенсивности эстрогеновых рецепторов до и после лечения у пациенток с АМК

Группы	Число клеток	Рецепторы к эстрогену		
		баллы		
		+1	+2	+3
Основная группа (n=28)	100	3,5±1,8%	57,1±9,4%	39,4±9,2%
1 группа - с положительным эффектом от лечения (n=22)	100	68,2±9,46% **	27,3±4,5% **	3,5±1,8% **
2 группа – с частичным эффектом от лечения (n=6)	100	29,3±4,7% ** ^	51,4±4,99% ^	19,3±3,9% **^

группа сравнения (n=12)	100	83,3±10,8%	16,7±10,8%	-
----------------------------	-----	------------	------------	---

*Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ - различие достоверно между основной группой 1 и 2 группами; ^ - $p < 0,001$ – различие достоверно между 1 и 2 группами.*

У пациенток с положительным эффектом также было зафиксировано увеличение экспрессии рецепторов прогестерона (PR +1 балл) с 17,9±7,2% до 77,3±8,9%, что является статистически значимым по сравнению с уровнем до лечения ($p < 0,005$). Кроме того, у пациенток с положительным эффектом, наблюдалось достоверное уменьшение количества клеток с PR +2 баллами до 22,7±4,2%, по сравнению с показателем до лечения, который составлял 42,9±4,9% ($p < 0,005$).

Во 2 группе пациенток с частичным эффектом от лечения, отмечено увеличение числа PR в +1 балл (с 17,9±7,2% до 33,3±4,7%) по сравнению с таковым до лечения, но этот показатель был в 3 раза ниже, чем в группе сравнения - 87,3±3,3% (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительная характеристика интенсивности прогестероновых рецепторов до и после лечения у пациенток с АМК

Группы	Число клеток	Рецепторы к прогестерону		
		баллы		
		+1	+2	+3
Основная группа, n=28	100	17,9±7,2%	42,9±4,9%	9,2±9,2%
1 группа - с положительным эффектом от лечения (n=22)	100	77,3±8,9% **	22,7±4,2% **	-
2 группа –с отсутствием эффекта от лечения (n=6)	100	33,3±4,7% * ^	66,7±4,7% *** ^	-
Группа сравнения (n=12)	100	87,3±3,3%	12,7±3,3%	-

*Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,005$; *** - $p < 0,001$ – различие достоверно между основной и 1, 2 группами; ^ - $p < 0,001$ различие достоверно между данными 1 и 2 групп.*

Что касается экспрессии рецепторов прогестерона (PR) в +2 балла, то их количество составило 66,7±4,7%, что в три раза выше, чем в группе с положительным эффектом от лечения и значительно больше по сравнению с группой с нормальным менструальным циклом (12,7±3,3%), различия в обоих случаях были статистически значимыми.

В то же время, в обеих группах (группа 1 и группа 2) не было обнаружено клеток с PR в +3 балла, в то время как до лечения их количество составляло 39,2±9,2%.

После применения гормональной терапии в течение трех циклов, в группе 1 (с положительным эффектом от лечения) уровень ИФН- γ увеличился в 3,9 раза — с $2,1 \pm 0,1$ пг/мл до $8,2 \pm 0,6$ пг/мл ($p < 0,05$). В группе 2 уровень ИФН- γ повысился в 2,6 раза — с $3,12 \pm 0,1$ пг/мл до $8,2 \pm 0,6$ пг/мл, однако достоверных различий между группами выявлено не было.

Результаты лечения показали, что уровень ФНО- α в обеих группах был $3,5 \pm 0,7$ пг/мл - в первой группе и $2,2 \pm 0,5$ пг/мл во второй группе, без статистически значимых различий по сравнению с показателями у женщин с нормальным менструальным циклом (таблица 7).

При рассмотрении показателей ИЛ-2 выявлено его повышение в 2,7 раза в 1 группе пациенток с эффективным лечением по сравнению с аналогичным показателем до лечения: $21,6 \pm 0,5$ пг/мл против $8,12 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,05$. Показатель ИЛ-2 у пациенток 2 группы после лечения не отличался от его показателя в основной группе – $9,31 \pm 0,1$ пг/мл против $8,12 \pm 0,3$ пг/мл.

Анализ результатов исследования уровней ИЛ6 в сыворотке крови пациенток 1 группы, у которых лечение имело эффект, данный цитокин в 2,8 раза уменьшился по сравнению с основной группой - $2,5 \pm 0,2$ пг/мл в 1 группе против $7,09 \pm 0,4$ пг/мл в основной, $p < 0,05$.

Таблица 7

Сравнительный уровень цитокинов у пациенток с аномальным маточным кровотечением до и после лечения, пг/мл

Группы	ИФН- γ пг/мл	ФНО- α пг/мл	ИЛ-2 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл
Основная группа (n= 67)	$2,1 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$8,12 \pm 0,3$	$7,09 \pm 0,4$
1 группа с положительным эффектом от лечения (n= 61)	$8,2 \pm 0,6$ *	$3,5 \pm 0,7$	$21,6 \pm 0,5$ *	$2,5 \pm 0,2$ *
2 группа с частичным эффектом от лечения (n= 6)	$3,12 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,5$	$9,31 \pm 0,1$ ^	$7,1 \pm 0,5$ ^
Группа сравнения (n=25)	$9,47 \pm 0,3$	$4,22 \pm 0,2$	$29,89 \pm 1,0$	$1,69 \pm 0,1$

*Примечание: * - $p < 0,05$ – различие достоверно между основной и 1, 2 группами; ^- $p < 0,001$ - различие достоверно между данными 1 и 2 групп.*

У пациенток 2 группы, у которых наблюдался рецидив АМК, показатель ИЛ-6 составил в среднем $7,1 \pm 0,5$ пг/мл, то есть он не изменился по сравнению с аналогичным показателем до лечения $7,09 \pm 0,4$ пг/мл, при этом он оказался достоверно больше по сравнению с данными 1 группы и группы сравнения.

Таким образом, эффективность лечения АМК и ГЭ может быть оценена по повышению показателей ИФН- γ , ИЛ-2, в совокупности с повышением количества стероидных рецепторов в +1 балл с одновременным снижением

уровня ИЛ6, а также повышение уровня ИФН- γ ($r=0,78$; $p<0,05$) и ИЛ-2 ($r=0,72$; $p<0,05$) с ER с умеренной рецепцией + 2балла. Также выявлена достоверная положительная корреляционная связь между показателями ИФН- γ ($r=0,76$; $p <0,05$), ИЛ-2 ($r=0,76$; $p <0,05$), а также ИЛ-6 ($r=0,78$; $p <0,05$) с PR с умеренной рецепцией +2 балла.

Результаты УЗИ через 6 месяцев от начала лечения представлены в табл.8. Анализ результатов УЗИ показал, что после проведенного лечения толщина эндометрия (М-эхо) значительно уменьшилась. Среднее значение М-эхо снизилось с 16,5 мм до 5,4 мм, что указывает на трехкратное уменьшение толщины внутреннего слоя матки. Однако это снижение не оказалось статистически значимым.

Таблица 8

Динамика УЗИ-показателей до и после лечения через 6 месяцев в основной группе, $M \pm m$, мм

М-эхо, мм	Длина матки, мм	ПЗР матки, мм	Ширина матки, мм
До лечения			
16,5 \pm 0,2	66,1 \pm 1,0	54,3 \pm 0,7	54,2 \pm 1,1
После лечения			
5,4 \pm 0,8**	56,7 \pm 0,4	51,3 \pm 0,4	55,2 \pm 0,5

*Примечание: **- $p <0,005$ достоверность различий по сравнению с группой после лечения.*

Проведенное исследование позволяет рассматривать показатели цитокинов и экспрессию рецепторов к стероидным гормонам как потенциальные биомаркеры для оценки эффективности терапии АМК и ГЭ у женщин репродуктивного возраста. Увеличение экспрессии ER с +1 баллом (с 3,5 \pm 1,8% до 68,2 \pm 9,9%, $p <0,001$), снижение экспрессии ER с +2 баллами (с 57,1 \pm 9,4% до 27,3 \pm 9,5%, $p <0,001$), а также снижение количества клеток с рецептором +3 балла (с 39,4 \pm 9,2% до 3,5 \pm 1,8%, $p <0,001$) свидетельствуют о начале регенерации и последующей пролиферации эндометрия. Прогностическим маркером рецидива кровотечения является повышение или отсутствие снижения числа клеток с ER +1 баллом (29,3 \pm 4,7%), +2 баллами (51,4 \pm 4,99%) и +3 баллами (19,3 \pm 3,9%) после трех циклов гормональной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Изучение генеративного анамнеза пациенток с АМК показало значительную отягощенность: каждая 10-я пациентка основной группы отметила бесплодие - 9(13,5 \pm 4,2) %; на 3 и более родов в анамнезе указало достоверно большее количество пациенток в основной группе 34(50,7 \pm 6,1%) против 12(24,0 \pm 6,0%), $p<0,005$; более половины в анамнезе имели

медицинские аборт и самопроизвольные выкидыши; у пациенток с АМК достоверно чаще диагностированы различные заболевания такие как железодефицитная анемия, диффузный зуб, а также нарушение жирового обмена, доброкачественная патология молочных желез.

2. Среди пациенток основной группы хронические воспалительные заболевания гениталий верифицированы 3,9 раза чаще, чем в группе сравнения - 21(31,3±5,7%) против 4(8,0±3,8%), $p < 0,001$. Функциональные кисты яичников верифицированы у каждой 10-й пациентки с АМК - 8(11,9±3,95%); деформации шейки матки старыми разрывами у 13(19,4±4,8%) с АМК против - 3(6,0±3,4%) в группе сравнения, $p < 0,05$; более половины пациенток с целью предохранения от беременности использовали внутриматочные контрацептивы, причём у 38(56,7%) пациенток до 8 лет непрерывно.

3. У пациенток с АМК и ГЭ, по результатам иммуногистохимического исследования, диагностировано достоверно большее количество клеток - 96,5% и 82,1% с высокой рецепцией к эстрогену и прогестерону в +2 и +3 балла по сравнению с группой обследованных без нарушения менструального цикла. Результаты анализа содержания провоспалительных цитокинов в периферической крови у пациенток с АМК и ГЭ показали статистически значимое снижение уровней противовоспалительных цитокинов - ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-2 и повышение провоспалительного цитокина - ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению с данными группы женщин без нарушения менструального цикла.

4. Эффективность лечения АМК и ГЭ может быть оценена по повышению показателей ИФН- γ , ИЛ2, в совокупности с повышением количества стероидных рецепторов в +1 балл с одновременным снижением уровня ИЛ6, а также повышение уровня ИФН- γ ($r=0,78$; $p < 0,05$) и ИЛ-2 ($r=0,72$; $p < 0,05$) с эстрогеновыми рецепторами с умеренной рецепцией + 2 балла. Также выявлена достоверная положительная корреляционная связь между показателями ИФН- γ ($r=0,76$; $p < 0,05$), ИЛ-2 ($r=0,76$; $p < 0,05$), а также ИЛ-6 ($r=0,78$; $p < 0,05$) с прогестероновыми рецепторами с умеренной рецепцией +2 балла.

5. В качестве противорецидивной терапии аномальных маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста назначение многофазного контрацептивного препарата, содержащего биоидентичный эстроген - эстрадиола валерат с диеногестом через 3 месяца приводит к повышению показателей ИФН- γ , ИЛ2, в совокупности с повышением количества стероидных рецепторов в +1 балл с одновременным снижением уровня ИЛ6, а также повышение уровня ИФН- γ ($r=0,78$; $p < 0,05$) и ИЛ-2 ($r=0,72$; $p < 0,05$) с эстрогеновыми рецепторами с умеренной рецепцией + 2 балла. Повышенное количество эстрогенных рецепторов +2 балла, рецепторов к прогестерону в +1 балл и +2 балла после 3-х месячного приема гормонального препарата, является прогностическим маркером рецидива кровотечения и требует повторного 3-х месячного назначения гормонального препарата.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER FOR MATERNAL
AND CHILD HEALTH**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER FOR MATERNAL AND CHILD HEALTH**

MIRALIEV FAKHRIDDIN KARIMJANOVICH

**IMPROVING THE MANAGEMENT TACTICS OF REPRODUCTIVE-
AGE PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT - 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for B2024.4.PhD/Tib2353.

The dissertation was prepared at the Republican specialized scientific and practical medical center for maternal and child health.

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

Scientific adviser:

Aliyeva Dilfuza Abdullayevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Karimova Feruza Dzhavdatovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Nazhmутdinova Dilbar Kamariddinovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Tashkent State Dental Institute

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2025 y., at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center for maternal and child health (Address: 100124, Tashkent, Mirzo Ulugbek st.. 123 a, Tel.: (371) 263-33-14, e-mail: info@uzaig.uz).

The dissertation can be found in the information resource center of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for maternal and child health (registered under № ____), (Address: 100124, Mirzo Ulugbek st.123 a, 223. Tel.: (371) 263-33-14). Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2025 year.

(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2025 year).

N.S. Nadyrkhanova

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

A.M. Babakhanova

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Philosophy
Medicine Sciences

M.M. Asatova

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: development of diagnostics and management tactics for patients of reproductive age with abnormal uterine bleeding and endometrial hyperplasia.

The object of the study women with abnormal uterine bleeding (main group) and women without menstrual irregularities (comparison group).

The scientific novelty of the study is as follows:

the role of an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in the genesis of abnormal uterine bleeding and endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age has been proved;

the duration of taking a multiphase oral contraceptive as a method of preventing endometrial hyperplastic process has been substantiated;

immunological and immunohistochemical predictors of ineffectiveness of treatment of endometrial hyperplasia in patients with uterine bleeding at reproductive age have been determined;

the role of steroid receptors and pro-anti-inflammatory cytokines has been established to determine the duration of anti-relapse treatment in patients with abnormal uterine bleeding and endometrial hyperplastic process.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained in the development of diagnostics and management tactics for patients of reproductive age with abnormal uterine bleeding and endometrial hyperplasia;

based on the scientific results of optimizing the introduction of female patients of reproductive age with abnormal uterine bleeding, a methodological recommendation entitled “Optimization of the introduction of female patients of reproductive age with abnormal uterine bleeding” was approved (with the conclusion of the Expert Council of RSSPMCMandCH №20 u-t/18 dated 02/19/2024). This methodological recommendation made it possible to effectively treat patients with abnormal uterine bleeding;

The results of the research have been introduced into healthcare practice, including in the multidisciplinary medical center of the Bukin district of the Tashkent region and the Andijan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health with the conclusion of the Expert Council of RSSPMCMandCH №20 u-t/18 dated 02/19/2024). The implementation of the obtained results in the practice of healthcare has reduced the number of radical surgical interventions and the likelihood of developing various postoperative complications.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ф.К. Миралиев. Оценка цитокинового статуса у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточным кровотечениями на фоне простой гиперплазии эндометрия // Новый день в медицине. – Ташкент, 2022. – №8 (46), – С.174-179. (14.00.00; №22).

2. Ф.К. Миралиев, М.М. Файзырахманова. Цитокиновый статус у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями // Новый день в медицине. – Ташкент, 2021. – №3 (35.1). – С.174-179. (14.00.00; №22).

3. F.K.Miraliev. Assessment of Cytokine Status with Endometrial Hyperplastic Processes in the Reproductive Period // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, №14(8): 1971-1973 (14.00.00; №2).

4. Ф.К.Миралиев, Д.А.Алиева. Оценка иммуногистохимических изменений рецидивной формы гиперплазии эндометрия // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2024. - №3. – С.26-28. (14.00.00; №14).

5. Ф.К. Миралиев. Особенности иммуногистохимических изменений простой форме гиперплазия эндометрия // Новый день в медицине. – Ташкент, 2024. – №6 (68). – С.369-373. (14.00.00; №22).

II бўлим (II часть, II part)

1. Ф.К.Миралиев, М.М.Файзырахманова. Аномальные маточные кровотечения у женщин репродуктивного возраста // Proceedings of II international scientific and practical conference. Collection of abstracts. – 2021. Manchester. – P.88-91.

2. Ф.К.Миралиев. Бачадондан аномал кон кетиши оддий атипик гиперпластик жараёнлар билан кечадиган туғиш йошидаги аёлларнинг цитокин статусини баҳолаш // Вестник Ташкентской медицинской академии. Спецвыпуск посвящен международной научно-практической конференции «Современные научные исследования в медицине: актуальные вопросы, достижения и инновации» – 2022. Ташкент. – С.223-224.

3. Ф.К.Миралиев. Особенности цитокинового статуса у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями // 23-Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя. - 2024. – Россия. - С. 155-156.

4. Ф.К. Миралиев, С.Н. Мухитдинова. Аномальное маточное кровотечение репродуктивного возраста. Оценка цитокинового статуса // Medicine of the new millennium, Russia. - 2024. – P.15-17.

5. Ф.К.Миралиев. Аномал бачадон кон кетиши болган репродуктив ёшдаги аёлларга ситокин холатини атипиясиз оддий гиперпластик жараёнлар

билан биргаликда баҳолаш // International scientific and practical conference on “Modern methods of diagnosis and treatment of gynecological diseases”, Russia. - 2022. – P.15-17.

6. F.K.Miraliev. Assessment of cytokine status in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding in combination with nonatypical hyperplastic processes // ISGE. Gynecological endocrinology. The 21 world congress. Florence, Italy. - 2024. – P.15-17.

7. Д.А.Алиева, Ф.К.Миралиев. Оптимизация ведения пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями // Методические рекомендации. – Ташкент. -2024.

Автореферат “Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси” журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: _____ 2025 года
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 3959 - 2024. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru