

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАДОЛИМОВА НАМУНАХОН ҲАСАНБОЙ ҚИЗИ

**ЭНДОМЕТРИОЗНИНГ ТУРЛИ ШАКЛЛАРИДА ҲОМИЛАДОРЛИК ВА
ТУҒРУҚНИНГ ПАТОЛОГИК КЕЧИШИНИ ПРОГНОЗЛАШ ВА
ОЛДИНИ ОЛИШ**

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)

Мадолимова Намунахон Ҳасанбой қизи

Эндометриозниг турли шаклларида
ҳомиладорлик ва туғруқнинг патологик
кечишини прогнозлаш ва олдини олиш 5

Мадолимова Намунахон Ҳасановна

Прогнозирование и профилактика
патологического течения беременности
и родов при различных формах эндометриоза 31

Madolimova Namunakhan Khasanboy kizi

Prognosis and prevention of the pathological course
of pregnancy and delivery in various forms of endometriosis..... 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 63

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАДОЛИМОВА НАМУНАХОН ҲАСАНБОЙ ҚИЗИ

**ЭНДОМЕТРИОЗНИНГ ТУРЛИ ШАКЛЛАРИДА ҲОМИЛАДОРЛИК ВА
ТУҒРУҚНИНГ ПАТОЛОГИК КЕЧИШИНИ ПРОГНОЗЛАШ ВА
ОЛДИНИ ОЛИШ**

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 В2022.2.PhD/ Tib2610 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Саиджалилова Дилноза Джавдатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Зуфарова Шахноза Алимджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Иргашева Севара Уткуровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент давлат стоматология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.

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

А.В. Алимов

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

Т.А. Набиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
котиби, тиббиёт фанлари доктори

Қ.Н. Хаитов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда аёллар орасида эндометриоз касаллиги билан оғриган беморлар сони йилдан йилга ортиб бормоқда. Сўнгги йилларда дунё бўйлаб камида 190 миллион репродуктив ёшдаги аёл ва ўсмир қизлар ушбу касалликдан азият чекмоқда, аммо баъзи аёлларда менопаузадан кейин ҳам кузатилиши мумкин. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...2023 йил кесимида репродуктив ёшдаги аёлларнинг 10-15% ҳолатида, шунингдек бепуштликнинг 50% ҳолатида эндометриоз кузатилади...»¹. Агар репродуктив ёшдаги соғлом аёлларда ойлик фертиллик даражаси 15-20% бўлса, эндометриоз уни кўп мартага камайтиради (2-10%). Бундан ташқари, ушбу касалликка чалинган аёлларнинг 30-50% ҳомиладорлик содир бўлса ҳам, уни сақлай олмайди. Эндометриоз, айниқса репродуктив ёшдаги аёллар орасида ортиб бориши, бепуштликка олиб келиши, ҳомиладорлик ва туғруқ патологик кечиши хусусиятларини ўрганиш орқали эндометриоз билан ҳомиладорликни олиб бориш усуллари такомиллаштириш заруратини тақозо этмоқда.

Жаҳонда эндометриознинг турли шакллари мавжуд аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни кечиш хусусиятларини ўрганиш ҳамда гестация асоратларини башорат қилиш ва олдини олиш чораларини такомиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ўтқазилган илмий тадқиқотлар натижасида акушерлик ва перинатал асоратлар ривожланишида трофобластик β-1-гликопротеин кўрсаткичларни патологик ўзгариши алоҳида аҳамият касб этмоқда. Эндометриоз билан оғриган аёлларда ҳомиладорликнинг турли асоратларида трофобластик β-1-гликопротеин миқдори ўзгаришини ўрганиш ва уни асоратлар билан ўртасидаги боғлиқликни эътиборга олган ҳолда, акушерлик ва перинатал асоратларни прогнозлаш, уларни олдини олиш ва эндометриозда ҳомиладорликни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича мақсадли кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларда «...аҳолини максимал қамраб олган ҳолда бирламчи тиббий-санитария хизматини унга янада яқинлаштириш, оналик ва болалиқни муҳофаза қилиш, аҳолининг бу борадаги эҳтиёжларини қондириш, ихтисослашган тиббий ёрдам кўламини кенгайтириш бўйича чора-тадбирлар кўрилмоқда...»². Бу борада эндометриози мавжуд аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларнинг хусусиятларини ўрганиш, уларни

¹ WHO. Endometriosis. 24 March 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 6 сентябрдаги ПФ-156-сонли «Соғлиқни сақлаш вазирлиги фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони

прогнозлаш ва ҳомиладорликни самарали олиб бориш усуллари ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 6 сентябрдаги «Соғлиқни сақлаш вазирлиги фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-156-сон фармони, 2021 йил 6 майдаги «Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитлар яратиш тўғрисида»ги ПФ-6221-сон, 2022 йил 29 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармонлари, 2023 йил 8 сентябрдаги «Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-296-сон, 2022 йил 25 апрелдаги «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамни аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-215-сон қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг маълумотларига кўра, дунё олимлари томонидан эндометриози мавжуд аёлларда ҳомиладорлик асоратларини келиб чиқиши, айниқса ҳомиладорликни эрта тўхташи юқори частотаси қайд этилган (Vertucci E., 2023; Filip L., Duica F., 2020). Аденомиоз билан оғриган беморларда ёрдамчи репродуктив технологиялар ёрдамида юзага келган ҳомиладорликда неонатал натижалари паст фоизни кўрсатди ва кам вазли туғилган чақолоklar билан ифодаланди (Komatsu H., 2023). Баъзи маълумотларга кўра, эндометриози мавжуд ҳомиладорларда муддатидан олдинги туғруқлар, йўлдошнинг аномал жойлашиши, ҳомила ўсишдан орқада қолиш синдроми ва кесар кесиш ҳолатлари юқори кўрсаткичда бўлганлигини, аммо гестацион гипертензия ёки преэклампсия ҳолатлари билан боғлиқлик аниқланмаган (Rozario T., 2024; Yang W., 2023).

МДХ давлатлари бир қатор тадқиқотчилар томонидан ҳар тўртинчи аёлда (23,6%) одатий ҳомила тушиши ва уларнинг кўпчилиги (97,2%) ҳомиладорлик биринчи триместрда кузатилиши аниқланган (Радзинский В.Е., 2024; Кравцова Е.И., 2023). Сўнгги ўн йилда олимларнинг тадқиқот натижаларида она қонида трофобласт ва фетал хужайралари аниқланган ва уларни миқдори ўзгариши гестация муддатига ва асоратларга боғлиқлиги ўрганилган (Цахилова С.Г. ва бошқ., 2023; Пешев Л.П., 2022). Трофобластик β -1-гликопротеин паст миқдорининг акушерлик асоратларининг ривожланишида аҳамияти кўрсатиб берилган ҳамда йўлдош редукцияси жарёнлари ўрганилган (Белоусов О.Г., 2024; Чикаловец И.В., 2023).

Ўзбекистон олимлари томонидан аёлларда эндометриоз касаллигида иммун тизимининг ўзгаришлари ўрганилган ва лимфоцитлар субпопуляция таркиби (CD3, CD4, CD8, CD16) ҳамда цитокинлар миқдори (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ) эндометриоз турига боғлиқлиги аниқланган (Магзумова Н.М., Мусаходжаева Д., 2024). Эндометриознинг турли шакллари билан хасталанган аёлларда 46,9% ҳолларда эндокринопатиялар, 25% - ошқозон-ичак трактининг касалликлари, 10,8% - сийдик тизими касалликлари қайд этилган (Каримжонов Х. ва бошқ., 2023). Эндометриоз мавжуд ҳомиладор аёлларда кўп ҳолларда акушерлик ва перинатал асоратлари кузатилиши аниқланган (Саиджалилова Д.Д. ва бошқ., 2024).

Шуни таъкидлаш жоизки, аденомиози мавжуд аёлларда ҳомиладорлик кечишини ўрганиш, гестация асоратларига олиб келувчи хавф омилларнинг аҳамиятини аниқлаш, акушерлик ва перинатал асоратларнинг прогностик мезонларнинг ишлаб чиқиш ва олдини олиш ҳамда аденомиозни патогенетик даволашни такомиллаштиришни талаб этади ва диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг 01230028-сон «Аёллар ва болалар саломатлиги тиббий-ижтимоий муаммолари. Ташхислаш, прогнозлаш, даволаш ва профилактика масалаларини ҳал қилиш» (2023-2026 йиллар) мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аденомиознинг акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланишидаги ролини аниқлаш, ҳомиладорликка тайёрлаш, акушерлик ва перинатал асоратларини башорат қилиш ва олдини олиш усулини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

аденомиози мавжуд аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларнинг частотаси ва тузилишини баҳолаш;

ҳомиладорликнинг салбий оқибатларини прогностик мезонини ишлаб чиқиш асосида аденомиози мавжуд аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланиш эҳтимоли ва нисбий хавфини аниқлаш;

аденомиози мавжуд аёлларда ҳомиладорликнинг турли муддатларида акушерлик ва перинатал асоратлар ривожланишида қондаги трофобластик β -1-гликопротеин даражасининг ўзгаришини қиёсий баҳолашни ўтказиш ва унинг прогностик аҳамиятини (сезувчанлик, спецификлиги яъни ўзига хослиги, ижобий ва салбий прогностик қийматларини) аниқлаш;

йўлдошдаги морфологик ўзгаришларни тавсифлаш ва уларнинг аденомиози мавжуд аёлларда акушерлик ва перинатал асоратлар ривожланиши билан боғлиқлигини баҳолаш;

ҳомиладорликнинг кечишини белгиловчи омилларни ҳар томонлама баҳолаш асосида аденомиози мавжуд беморлар учун ҳомиладорликка тайёрлаш дастурини ишлаб чиқиш ва акушерлик ва перинатал асоратларни башорат қилиш усулини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2021-2024 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академияси базаларида 25 ёшдан 35 ёшгача бўлган 103 нафар аденомиознинг турли шакллари билан оғриган аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида периферик қон зардоби, йўлдош ва трофобластик β -1-гликопротеин текширув қайдлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, клиник-анамнестик, инструментал, биокимёвий, морфологик ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

аденомиоз мавжуд аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларнинг частотаси 62,1%ни ташкил этиши ва ҳомиладорлик даврида акушерлик асоратларининг ривожланиш эҳтимоли ва нисбий хавфи юқори бўлиб, уларнинг тузилиши: ҳомила ўз-ўзидан тушиши, муддатдан олдинги туғруқ, жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқ, плацентар дисфункция, гипертензив бузилишлар, ҳомила ўсишдан орқада қолиш синдроми, йўлдош олдинда келиши ва йўлдошнинг аномал бирикиши, шунингдек, туғруқдан кейинги даврда қон кетиш ва бачадон субинволюциясининг юқори кўрсаткичлари исботланган;

аденомиозда патологик ўчоқларини сўрилиши ва рецидивларни олдини олиш учун ишлаб чиқилган комплекс давони қўллаш патологик ўчоқларини сўрилишига, натижада ҳомиладорлик сони 1,8 мартага ошиши (64,1%) ва унинг муваффақиятли кечиши ($\chi^2=6,37$; $p<0,05$) исботланган;

аденомиози мавжуд ҳомиладор аёлларнинг қон зардобидаги трофобластик β -1-гликопротеин даражаси ва ҳомиладорлик асоратларининг ривожланиши ўртасида боғлиқлик исботланган, яъни трофобластик β -1-гликопротеин қийматлари стандарт қийматлардан 2 марта паст бўлса - ҳомила ўз-ўзидан тушиши ва плацентар дисфункция хавфи; 2,3 марта - прееклампсия ва ҳомила ўсишдан орқада қолиш синдроми; 5,3 марта - жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқларнинг ва 3,6 марта паст бўлса - муддатдан олдинги туғруқларнинг ривожланиши хавфи юқори бўлиши исботланган;

аденомиозни даволашда ўзида диенөгест сақловчи комбинирланган орал контрацептив ва эпигенетик таъсирга эга индол-3-карбинол билан комплекс даво олиб бориш ҳамда акушерлик ва перинатал асоратларини прогнозлаш ва олдини олиш ҳомиладорлик асоратларини камайтириши, шунингдек, муддатдан олдинги туғруқ частотасини 3 мартага ($\chi^2=3,52$; $p<0,05$) ва репродуктив йўқотишларини 3,5 мартага камайтириши ($\chi^2=3,69$; $p<0,001$) исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

аденомиози мавжуд аёлларда акушерлик ва перинатал асоратлар юқори частотаси (62,1%), яъни ҳомила тушиши, плацентар дисфункция, гипертензив бузилишлар, муддатдан олдинги туғруқ, йўлдош олдинда келиши, репродуктив йўқотишлар, чилла даврида қон кетиши, бачадон субинволюцияси кузатилиши, ҳамда ҳомиладорлик асоратлари ва аденомиоз шакли ўртасида боғлиқлиги асосланган;

аденомиозда патологик ўчоқларини сўрилиши ва рецидивларни олдини олиш учун комплекс даво таркибида диеногест сақловчи комбинирланган орал контрацептив билан эпигенетик терапия мақсадида индол-3-карбинолни қўллаш патологик ўчоқларини сўрилиши, бу эса ҳомиладорлик сони 1,8 мартага ошиши (64,1%) ва унинг муваффақиятли кечиши асосланган;

аденомиози мавжуд ҳомиладорларнинг қон зардобадаги трофобластик β -1-гликопротеин миқдори ҳомиладорлик асоратларининг ривожланишида прогностик аҳамияти асосланган, яъни трофобластик β -1-гликопротеин миқдори стандарт қийматлардан 2 марта паст бўлса - ҳомила ўз-ўзидан тушиши ва плацентар дисфункция; 2,3 марта паст бўлса - преэклампсия ва ҳомила ўсишдан орқада қолиш синдроми; 5,3 марта паст бўлса - жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқ; 3,6 марта паст бўлса - муддатдан олдинги туғруқ ривожланиши асосланган;

аденомиози мавжуд аёлларда эпигенезга таъсир килувчи (индол-3-карбинол) комплекс даво, акушерлик ва перинатал асоратларни прогнозлаш (яъни трофобластик β -1-гликопротеин миқдорини динамикада аниқлаш) ва асоратларини олдини олиш учун гестация 16-ҳафтасигача 400мг/сут дозада микронизирланган прогестерон ва 12-ҳафтасидан 36-ҳафтасигача 75мг/сут ацетилсалицил кислотасини қабул қилишни ўз ичига олган комплекс олиб бориш алгоритми ҳомиладорлик ва туғруқ асоратларини ($\chi^2=6,37$; $p<0,05$), муддатдан олдинги туғруқ частотасини 3 мартага, репродуктив йўқотишларни 3,5 мартага камайтириши ва юқори самарадорлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги диссертация ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, аденомиози мавжуд ҳомиладор аёлларни олиб боришни такомиллаштирилганилиги, клиник, лаборатор, функционал ва статистик тадқиқот усуллари асосланганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аденомиоз даволашдан кейин аксарият ҳолларда рецидив кузатилиши, касалликнинг эпигенетик тизимига таъсир килувчи терапия аденомиоз ўчоқларини йўқ қилиши, ҳомиладорликда акушерлик ва перинатал асоратлар кўрсаткичлари юқори бўлиши, трофобластик β -1-гликопротеиннинг миқдори пасайишида гестация асоратларини хавфи ортиши, ушбу трофобласт оқсили ҳомиладорлик асоратларни ривожланиши юқори прогностик маркери сифатида эътироф этилиши, хавф гуруҳидаги аёлларга микронизирланган прогестерон ва ацетилсалицил кислотасини буюриш ҳомиладорлик асоратларни камайиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти индол-3-карбинол препарати ёрдамида комплекс даво натижасида кичик чанок бўшлиғидаги оғриқнинг регрессияси аденомиознинг диффуз шаклида 62% ва АМ ўчоқли шаклида 76,2% қайд этилиши ва ҳомиладорлик 64,1%ида содир булиши, аденомиоз шакли (диффуз, ўчоқли) ва ҳомиладорлик билан туғруқ кечиши ўртасидаги боғлиқлик мавжудлиги, акушерлик ва перинатал асоратлар ривожланишида трофобластик β -1-гликопротеиннинг миқдорининг камайиши, аденомиози мавжуд ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларини олдини олиш учун гестация даврида микронизирланган прогестерон ва ацетилсалицил кислотасини қабул қилиш гестация асоратларини камайтириши, яъни, муддатдан олдинги туғруқни 3 мартага ва репродуктив йўқотишларни 3,5 мартага камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Аденомиоз билан хасталанган аёлларда умум-клиник, биокимёвий, морфологик текширувлар орқали касалликда ҳомиладорлик ва туғруқ ўзига хос хусусиятларини ўрганиш ҳамда патогенетик асосланган даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: аденомиоз мавжуд аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларнинг частотаси 62,1%ни ташкил этиши ва ҳомиладорлик даврида акушерлик асоратларининг ривожланиш эҳтимоли ва нисбий хавфи юқори бўлиб, уларнинг тузилиши: ҳомила ўз-ўзидан тушиши, муддатдан олдинги туғруқ, жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқ, плацентар дисфункция, гипертензив бузилишлар, ҳомила ўсишдан орқада қолиш синдроми, йўлдош олдинда келиши ва йўлдошнинг аномал бирикиши, шунингдек, туғруқдан кейинги даврда қон кетиш ва бачадон субинволюциясининг юқори кўрсаткичлари исботланганлигини асословчи таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Координацион-эксперт комиссияси томонидан 2024 йил 21 июнда 06-24/341-t сон билан тасдиқланган «Аденомиоз мавжуд аёлларни олиб бориш усули: ҳомиладорликдан олдин тайёрлаш, башоратлаш ва ҳомиладорлик асоратларнинг профилактикаси» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика перинатал марказининг 2.07.2024 йилдаги 141-сонли ва шаҳар 8-сонли туғруқ комплексининг 27.06.2024 йилдаги 245-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2024 йил 22 октябрдаги №07/59-сонли хулосаси). *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* аденомиоз мавжуд аёлларни ҳомиладорлик асоратлари ривожланиши юқори хавф гуруҳига киритилиши ва асоратларни олдини олиш чора-тадбирларни ўтказилиши ҳомиладорликни ижобий кечишига, акушерлик ва перинатал асоратларни камайишига, шунингдек, муддатдан олдинги туғруқ частотасини 3 мартага ва репродуктив йўқотишларини 3,5 мартага камайитиришига имкон беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* аденомиоз мавжуд аёлларни ҳомиладорлик асоратлар ривожланиши юқори хавф гуруҳига киритилиши ва уларни олдини олиш чора-тадбирларни ўтказилиши ҳомиладорликни муваффақиятли кечишига имкон берган ва гестация

асоратларини ташхислашда бир текширувга сарфланадиган 200000 сўм ва даволашга (ўртача стационар даво кунларини ва овқатланиш харажатлари) сарфланадиган 37 нафар беморга 29458000 сўм ортиқча сарф харажатларни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** аденомиоз мавжуд аёлларни ҳомиладорлик асоратлар ривожланиши юқори хавф гуруҳига киритилиши ва уларни олдини олиш чора-тадбирларни ўтказилиши, бу эса ҳомиладорликни муваффақиятли кечишига имкон бериши исботланиб, 1 нафар бемор ҳисобига 796162 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: аденомиозда патологик ўчоқларини сўрилиши ва рецидивларни олдини олиш учун комплекс даво, яъни таркибида диеногест сақловчи комбинирланган орал контрацептив билан эпигенетик терапия мақсадида индол-3-карбинолни биргаликда қўллаш патологик ўчоқларини сўрилиши, натижада ҳомиладорлик сони 1,8 мартага ошиши (64,1%) ва унинг муваффақиятли кечиши ($\chi^2=6,37$; $p<0,05$) исботланганлигини асословчи таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Координацион-эксперт комиссияси томонидан 2024 йил 21 июнда 06-24/341-t сон билан тасдиқланган «Аденомиоз мавжуд аёлларни олиб бориш усули: ҳомиладорликдан олдин тайёрлаш, башоратлаш ва ҳомиладорлик асоратларнинг профилактикаси» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика перинатал марказининг 2.07.2024 йилдаги 141-сонли ва шаҳар 8-сонли туғруқ комплексининг 27.06.2024 йилдаги 245-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Илмий техник Кенгашининг 2024 йил 22 октябрдаги №07/59-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** аденомиоз мавжуд аёлларда ўз вақтида ташхис қўйиш ва мақбул даволаш чораларини ўтказилиши аденомиозни рецидивлар частотасини камайишига олиб келиши, ҳомиладорлик асоратларини камайишига, шунингдек, бепушт аёлларни ёрдамчи репродуктив технологияларга мурожаат қилишлар сонини камайишига имкон беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** аденомиоз мавжуд аёлларда комплекс давода эпигенетик терапияни қўллаш патологик ўчоқларини сўрилишига ва рецидивлар частотасини камайишига ҳамда ҳомиладорлик содир бўлишини 1,8 мартага ошиши ва унинг муваффақиятли кечиши имконини беради, шунга мувофиқ 21 нафар бепушт аёл ёрдамчи репродуктив технологияларга мурожаат қилмаслиги натижасида 409500000 сўм иқтисод қилинишига эришилган. **Хулоса:** аденомиоз мавжуд аёлларда комплекс давода эпигенетик терапияни қўллаш патологик ўчоқларини сўрилишига ва рецидивлар частотасини камайишига ҳамда ҳомиладорлик содир бўлишини 1,8 мартага ошиши ва унинг муваффақиятли кечиши имконини бериши натижасида ёрдамчи репродуктив технологияларга мурожаат қилмаслиги 1 нафар бемор ҳисобига 19500000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: аденомиози мавжуд ҳомиладор аёлларнинг қон зардобдаги трофобластик β -1-гликопротеин даражаси ва ҳомиладорлик асоратларининг ривожланиши ўртасида боғлиқлик исботланган, яъни

трофобластик β -1–гликопротеин қийматлари стандарт қийматлардан 2 марта паст бўлса - ҳомила ўз-ўзидан тушиши ва плацентар дисфункция хавфи; 2,3 марта - презклампсия ва ҳомила ўсишдан орқада қолиш синдроми; 5,3 марта - жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқларнинг ва 3,6 марта паст бўлса - муддатдан олдинги туғруқларнинг ривожланиши хавфи юқори бўлиши исботланганлигини асословчи таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Координацион-эксперт комиссияси томонидан 2024 йил 21 июнда 06-24/341-t сон билан тасдиқланган «Аденомиоз мавжуд аёлларни олиб бориш усули: ҳомиладорликдан олдин тайёрлаш, башоратлаш ва ҳомиладорлик асоратларнинг профилактикаси» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика перинатал марказининг 2.07.2024 йилдаги 141-сонли ва Шаҳар 8-сонли туғруқ комплексининг 27.06.2024 йилдаги 245-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги Экспертлар кенгашининг 2024 йил 22 октябрдаги №07/59-сонли хулосаси).

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: ҳомиладорлик асоратларини трофобластик β -1–гликопротеин даражасига қараб башорат қилиш ва асоратларини олдини олиш, акушерлик ва перинатал асоратлар частотасини 2 баробардан кўпроқ камайтириш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** аденомиоз мавжуд аёлларда ҳомиладорлик кечишини башоратлаш ва профилактик чора-тадбирлар ўтказилиши, шунга мувофиқ ўртача стационар даво кунларини қисқартирилиши ва овқатланиш харажатларининг камайиши натижасида 37 нафар беморга 29458000 сўм маблағлари иқтисод қилинишига эришилган. **Хулоса** ҳомиладорлик ва туғруқ асоратларини трофобластик β -1–гликопротеин даражасига қараб башорат қилиш ва асоратларини олдини олиш, акушерлик ва перинатал асоратлар частотасини 2 баробардан кўпроқ камайтириш имконини бериши исботланиб, 1 нафар бемор ҳисобига 796162 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик аденомиозни даволашда ўзида диеногест сақловчи комбинирланган орал контрацевтив ва эпигенетик таъсирга эга индол-3-карбинол билан комплекс даво олиб бориш ҳамда акушерлик ва перинатал асоратларини прогнозлаш ва олдини олиш ҳомиладорлик асоратларини камайтириши, шунингдек, муддатдан олдинги туғруқ частотасини 3 мартага ($\chi^2=3,52$; $p<0,05$) ва репродуктив йўқотишларини 3,5 мартага камайтириши ($\chi^2=3,69$; $p<0,001$) исботланганлигини асословчи таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Координацион-эксперт комиссияси томонидан 2024 йил 21 июнда 06-24/341-t сон билан тасдиқланган «Аденомиоз мавжуд аёлларни олиб бориш усули: ҳомиладорликдан олдин тайёрлаш, башоратлаш ва ҳомиладорлик асоратларнинг профилактикаси» номли услубий тавсиянома таркибига киритилган ва Республика перинатал марказининг 2.07.2024 йилдаги 141-сонли ва Шаҳар 8-сонли туғруқ комплексининг 27.06.2024 йилдаги 245-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги Экспертлар кенгашининг 2024 йил 22 октябрдаги №07/59-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** аденомиоз мавжуд аёлларда эпигенетик терапия

ўз ичига олган даво, ҳомиладорлик асоратларини башоратлаш усулининг ишлаб чиқилиши ва олдини олиш усулини такомиллаштириш аденомиоз ўчоқларини рецидивларини олдини олишга, акушерлик ва перинатал асоратлар частотасини шунингдек, муддатдан олдинги туғруқ ва репродуктив йўқотишларини камайишига имкон беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** аденомиоз мавжуд аёлларда эпигенетик терапияни ўз ичига олган даво, ҳомиладорлик асоратларини башоратлаш усулининг ишлаб чиқилиши ва олдини олиш усулини такомиллаштириш натижасида ўртача стационар даво кунларини қисқартирилиши ва овқатланиш харажатларининг камайиши натижасида 66 нафар беморга 29458000 сўм маблағлари иқтисод қилинишига эришилган. **Хулоса:** аденомиоз мавжуд аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларнинг башоратлаш усулининг ишлаб чиқилиши ва ҳомиладорликда асоратларни олдини олиш усулини такомиллаштириш муддатдан олдинги туғруқ ва репродуктив йўқотишларини камайишига олиб келиши исботланиб, 1 нафар бемор ҳисобига 446330 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати очиб берилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатиб берилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси ҳамда тадқиқотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги ёритиб берилган. Шунингдек, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти, предмети ва усуллари тизимли равишда келтирилган. Мазкур қисмда диссертация натижаларининг илмий янгилиги ва илмий ҳамда амалий аҳамияти ёритилган, шунингдек тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши ифодаланган, тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши ҳамда диссертация ишининг ҳажми ва тузилишига оид маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг “**Эндометриоз ҳақида замонавий қарашлар**” деб номланган биринчи бобида аденомиоз ривожланишининг патогенези, хавф омиллари, аденомиоз билан ҳомиладорлик ва туғруқ асоратлари, шунингдек,

хорижда ва мамлакатимизда ўтказилган аденомиозни даволаш ва рецидивларини олдини олишнинг замонавий усуллари бўйича сўнгги илмий тадқиқотлар таҳлили натижалари келтирилган.

Диссертациянинг **“Аденомиознинг клиник, лаборатор ва морфологик хусусиятларини баҳолашда тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида клиник, лаборатор-инструментал, биокимёвий, морфологик ва статистик тадқиқот усуллари кўрсатилган.

Тадқиқот бир неча босқичда амалга оширилди (1-расм). Биринчи босқичда аденомиозда акушерлик ва перинатал асоратларнинг частотаси ва тузилишини аниқлаш мақсадида 2021-2024 йиллар давомида 9-акушерлик мажмуаси поликлиника бўлимида ва Тошкент шаҳридаги “NS Medical” хусусий клиникасида амбулатор даволанаётган аденомиознинг турли шакллари билан касалланган 25 ёшдан 35 ёшгача бўлган (ўртача ёши $29,6 \pm 4,2$ ёш) 103 нафар аёлда қиёсий истиқболли тадқиқот ўтказилди. Аденомиознинг шаклига қараб, аёллар гуруҳларга бўлинган: 1-гуруҳ аденомиознинг диффуз шакли бўлган 82 нафар аёлдан иборат бўлиб, улардан 69 нафари 1-2 даражали АМ ва 13 нафар аёллар 3 даражали; 2-гуруҳ - аденомиознинг ўчоқли шакли бўлган 21 аёл ўрганилди. Назорат гуруҳига худди шу ёшдаги аденомиозсиз 112 аёл киритилган.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида аденомиозни даволашдан кейин ҳомиладорликни режалаштириш амалга оширилди. Ўрганилган 66 (64,1%) аёлларда ҳомиладорлик содир бўлгандан сўнг, ҳомиладорлик даврида турли акушерлик ва перинатал асоратлари бўлган ҳомиладор аёлларда трофобластик гликопротеин аниқланди. Бошқарувга қараб, ҳомиладор аёллар кичик гуруҳларга бўлинган. 1 кичик гуруҳ 37 нафар ҳомиладор аёллардан иборат бўлиб, улардан 26 тасида АМ нинг диффуз шакли ва 11 тасида ўчоқли шакли мавжуд, ҳомиладорлик асоратларини олдини олиш учун ҳомиладорликнинг 16-ҳафтасигача кунига 400 мг дозада микронизирланган прогестерон ва ҳомиладорликнинг 12-ҳафтасидан 36-ҳафтасига қадар кунига 75 мг ацетилсалицил кислотаси буюрилган. 2-кичик гуруҳ 29 нафар ҳомиладор аёллардан иборат бўлиб, улардан 21 тасида АМ нинг диффуз шакли ва 8 тасида ўчоқли АМ мавжуд, улар анъанавий тарзда бошқарилди. Таққослаш гуруҳи аденомиозсиз 42 ҳомиладор аёлдан иборат эди.

Клиник тадқиқот усуллари беморнинг шикоятларини ўрганиш билан анамнез йиғиш, ҳайз ва репродуктив функцияларнинг хусусиятларини баҳолаш, ҳомиладорлик ва туғруқ натижаларини, соматик ва гинекологик анамнез маълумотларини ўрганишни ўз ичига олади. Баъзи ҳолларда, махсус кўрсатмалар учун беморлар тегишли мутахассислар томонидан консултациялар олди.

Олинган маълумотлар натижалари "IBM SPSS Statistics 23" математик-статистик таҳлил иловали дастурларидан фойдаланган ҳолда статистик ишлов берилган. Статистик усуллар ўртача қийматни (M), ўртача қийматнинг стандарт хатосини (m), фарқларнинг ишончлилигини Манни-Уитней мезонига кўра аниқлашни ўз ичига олган. Статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар сифатида ишонччилик даражаси $p < 0,05$ деб қабул қилинган.

I босқич: 2021-2023 йилларда АМнинг турли хил шакллари бўлган 103 аёлни клиник ва анамнестик маълумотларни баҳолаш, ҳомиладорлик ва туғруқ тарихини аниқлаш, аденомиоз терапиясининг самарадорлигини баҳолаш билан ўрганиш.



Улардан 82 та аёлда аденомиоз диффуз шакли мавжуд

Улардан 21 тасида аденомиоз ўчоқли шакли мавжуд

Аденомиозсиз назорат гуруҳидаги аёллар (n=112)

II босқич. Аденомиозни рецидивларни олдини олиш ва унинг самарадорлигини баҳолаб, АМ терапиясини такомиллаштириш (ультратовуш, бачадон томирларининг доплерометрияси, ВАШ, ҳомиладорлик содир бўлиш кўрсаткичи)

АМ диффуз шаклида 47 та (57,3%) аёлда ҳомиладорлик содир бўлди

АМ ўчоқли шаклида 19 та (90,5%) аёлда ҳомиладорлик содир бўлди

III босқич: турли акушерлик ва перинатал асоратларда трофобластик β -1-гликопротеин даражасини ва унинг прогностик аҳамиятини аниқлаш, ҳомиладорлик ва туғруқ жараёнини, янги туғилган чақалоқларнинг (n=66) АМ ҳолатини қиёсий таҳлил қилиш, ҳомиладорлик асоратларининг олдини олиш.



Аденомиози мавжуд, алгоритм бўйича олиб борилаётган ҳомиладорлар (n=37):
26 та аёлда АМ диффуз шакли мавжуд ва
11 та аёлда АМнинг ўчоқли

Анъанавий олиб борилаётган аденомиози мавжуд, ҳомиладорлар (n=29):
21 та аёлда АМ диффуз шакли ва
8 та аёлда ўчоқли АМ мавжуд

Аденомиозсиз ҳомиладорлар (назорат) (n=42)

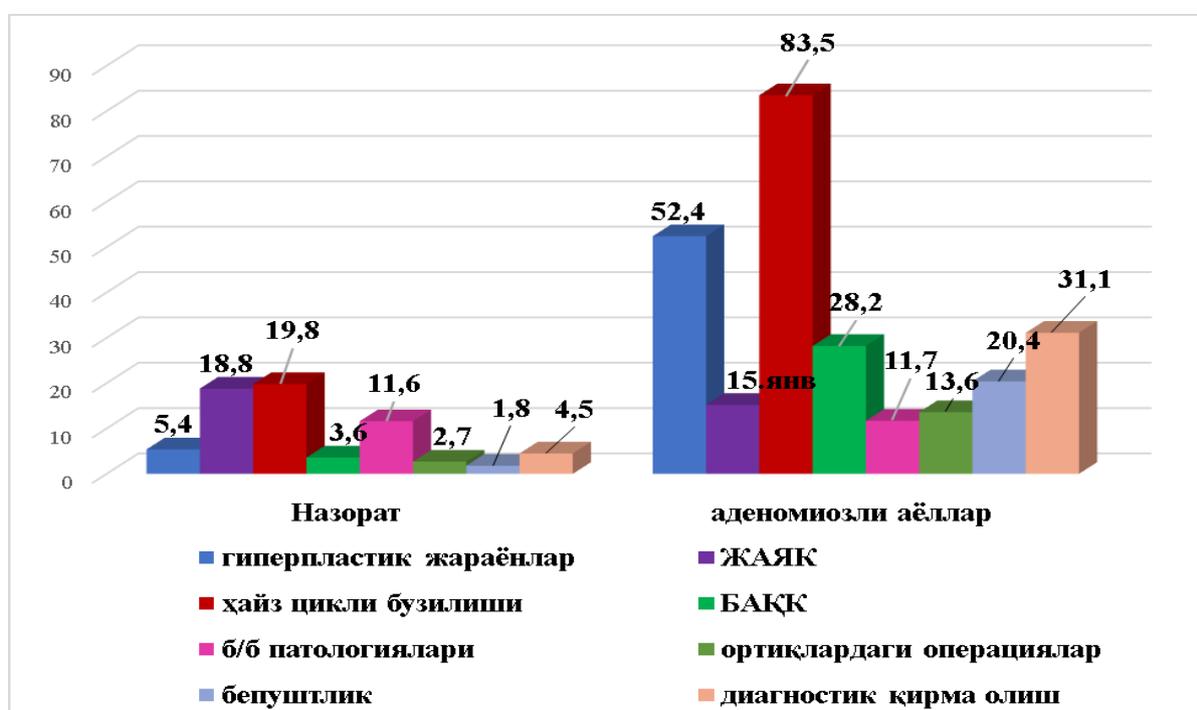
Олинган маълумотларга асосланиб, биз аденомиози мавжуд аёлларни ҳомиладорликка олдиндан тайёрлаш, ҳомиладорлик даврида трофобластик β -1-гликопротеиннинг патологик қийматлари билан ҳомиладорлик пайтида ҳомиладорлик асоратларини башорат қилиш ва олдини олиш билан олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқдик.

1-расм. Тадқиқот дизайни ва босқичлари

Диссертациянинг “Аденомиози мавжуд аёллар клиник ва анамнестик маълумотларни ва ҳомиладорлик ва туғруқ кечиши хусусиятларини аниқлаш” номли учинчи бобда репродуктив даврдаги аёлларда аденомиознинг учраш частотаси тузилиши таҳлили келтирилган.

Аденомиози мавжуд беморларда соматик касалликларнинг юқори частотаси аниқланди: ортиқча тана вазни (ТВИ 25-30 кг/м²) - 66% [95% ИО 60,2-71,5], семизлик (ТВИ 30 кг/м² дан ортиқ) - 16,5% [95% ИО 12,5-21,3], гипотоник турдаги вегетатив-қон томир дистонияси (59,2% [95% ИО 52,3-64,5]).

Аденомиознинг хавф омиллари ва мумкин бўлган сабаблари орасида гинекологик касалликлар алоҳида аҳамиятга эга бўлиб, улар 44,7% аёлларда қайд этилди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич аёлларнинг ўртача 19,6% ни ташкил қилди (2-расм). Гинекологик патологиялар орасида энг кўп учрайдиган бузилишлар ҳайз циклининг бузилиши (83,5%), гиперпластик жараёнлар (52,4%) ва бачадондан аномал қон кетиши (БАҚК) (28,2%) эди. Аденомиози мавжуд аёлларнинг кўпчилигида ҳайз циклининг бузилиши кузатилган ва асосан дисменорея, гиперменорея ва менометроррагия билан ифодаланган. Асосий гуруҳдаги мио- ва эндометрийдаги гиперпластик жараёнлар ортиқча вазли аёлларда кузатилган. Назорат гуруҳида бу фақат 3 (2,7%) аёлда содир бўлган. Аденомиозли аёллар анамнезида 31,1% ни ташкил этувчи бачадон бўшлиғидан диагностик қирма олинишига кўрсатма бўлган ва бу назорат гуруҳига қараганда 6,9 марта кўп. Бу ўз навбатида, аденомиоз этиологиясида муҳим аҳамиятга эга эди.



2-расм. Аденомиози мавжуд беморларнинг гинекологик анамнези

Репродуктив анамнезни ўрганиш шуни кўрсатдики, аденомиози мавжуд аёллар анамнезида IV ҳомиладорлик 12,6%ида ҳамда III ва ундан кўп туғруқлар 19,4% да кузатилган, бу кўрсаткичлар назорат гуруҳида мос равишда 2 ва 3,1 марта кам. Сунъий аборт барча клиник гуруҳлардаги беморларда амалга оширилган (1-жадвал). Аденомиозсиз аёллар гуруҳидаги абортлар частотасини таҳлил қилиш пастроқ кўрсаткичларни (37,5%) кўрсатди, бу аденомиозли гуруҳга қараганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст эди. Аденомиозли беморларда ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши 24 беморда кузатилган, бу 23,3% ни ташкил этади ва назорат гуруҳига (9,8%) нисбатан 2,4 баравар кўп. Ҳомиладорликнинг иккинчи ярмида энг кўп учрайдиган асоратлар жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқлар бўлиб, уларнинг частотаси аденомиози мавжуд аёллар гуруҳида 13,6% ни ташкил этди, бу аденомиозсиз аёллар гуруҳидаги кўрсаткичлардан 15,1 баравар юқори. Аденомиоз билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳида муддатидан олдин туғруқлар частотаси 24,3%ни ташкил этди, бу аденомиозсиз (5,4%) аёллар гуруҳига нисбатан 4,5 баравар кўп. Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши ва йўлдошнинг олдинда келиши каби ҳомиладорликнинг жиддий асоратлари аденомиозли аёллар гуруҳида мос равишда 5,8% ва 7,8% да кузатилган. Аденомиозсиз аёлларнинг назорат гуруҳида улар мос равишда 1,8% ва 2,7% ни ташкил этди, бу эса 3,2 ва 2,9 баравар кўп.

Аденомиозсиз аёллар гуруҳидаги абортлар частотасини таҳлил қилиш пастроқ кўрсаткичларни (37,5%) кўрсатди, бу аденомиозли гуруҳга қараганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст эди. Аденомиозли беморларда ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши 24 беморда кузатилган, бу 23,3% ни ташкил этади ва назорат гуруҳига (9,8%) нисбатан 2,4 баравар кўп. Ҳомиладорликнинг иккинчи ярмида энг кўп учрайдиган асоратлар жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқлар бўлиб, уларнинг частотаси аденомиози мавжуд аёллар гуруҳида 13,6% ни ташкил этди, бу аденомиозсиз аёллар гуруҳидаги кўрсаткичлардан 15,1 баравар юқори. Аденомиоз билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳида муддатидан олдин туғруқлар частотаси 24,3%ни ташкил этди, бу аденомиозсиз (5,4%) аёллар гуруҳига нисбатан 4,5 баравар кўп.

1-Жадвал

Аденомиози мавжуд аёлларда олдинги ҳомиладорликлар
натижалари

Ҳомиладорлик натижалари	Аденомиозли аёллар гуруҳи (n=103)		Назорат гуруҳи (n=112)		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Ҳомила ўз- ўзидан тушиши	24	23,3	11	9,8	7,2	<0,01
Аборт	94	91,3	42	37,5	67,6	<0,001
Ривожланмаган ҳомиладорлик	11	10,7	9	8,0	0,44	>0,05
Жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқлар	14	13,6	1	0,9	13,3	<0,01
Муддатдан олдинги туғруқлар	11	10,7	5	4,5	3,0	>0,05
Плацентар дисфункция	32	31,1	15	13,4	9,8	<0,01
Гипертензив бузилишлар	28	27,2	12	10,7	9,6	<0,01
Ҳомила ривожланишдан орқада қолиш синдроми	5	4,9	0	0	-	-
Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши	6	5,8	2	1,8	2,4	>0,05
Йўлдош олдинда келиши	8	7,8	3	2,7	2,9	>0,05
Ҳомила антенатал ўлими	2	1,9	1	0,9	0,43	>0,05
Ҳомила ноаниқ ҳолати	9	8,7	6	5,4	0,94	>0,05
Қоғоноқ сувларининг туғруқдан олдин кетиши	10	9,7	16	14,3	1,1	>0,05
Туғруқ фаолияти аномалияси	12	11,7	8	7,1	1,3	>0,05
Йўлдошнинг аномал бирикиши	7	6,8	2	1,8	3,4	>0,05
Кесар кесиш	28	27,2	18	16,1	3,9	<0,05
Туғруқдан кейинги даврда қон кетишлар	13	12,6	7	6,3	2,6	>0,05
Бачадон субинволюцияси, Гематометра	25	24,3	13	11,6	5,9	<0,05
Тирик туғилиш кўрсаткичлари	99	96,1	110	98,2	0,87	>0,05
Ўлик туғилиш	4	3,9	2	1,8	0,87	>0,05

Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши ва йўлдошнинг олдинда келиши каби ҳомиладорликнинг жиддий асоратлари аденомиозли аёллар гуруҳида мос равишда 5,8% ва 7,8% да кузатилган. Аденомиозсиз аёлларнинг назорат гуруҳида улар мос равишда 1,8% ва 2,7% ни ташкил этди, бу эса 3,2 ва 2,9 барабар кўп.

Аденомиоз билан оғриган 103 аёлнинг ярмидан бир оз кўпроғи анамнезида патология бўйича терапия олган (n=71, 68,9%), қолган 32 (31,1%)

аёл ташхис тўғри қўйилмаганлиги туфайли аденомиоз учун даволаш олмаган. Терапия олган 71 та аёлда аденомиозни даволаш усулларини ўрганиш шуни кўрсатдики, фақат 19 (26,8%) аёл Гонадо-рилизинг гормони (ГнРГ) агонистларини (асосан Диферелин, Золадекс ва Декапептил) олган. Уларнинг терапия давомийлиги ўртача $4,6 \pm 1,4$ ойни ташкил этди. ГнРГ агонистларини қабул қилган аёллар ўртасида ўтказилган сўровлар ноҳўя таъсирларнинг юқори частотасини кўрсатди - 19 аёлдан 17 тасида (89,5%). Бу асоратлар асосан терлаш (64,7%), исиб кетиш (82,4%), юрак уриши (35,3%), кайфиятнинг ўзгарувчанлиги (41,2%), либидонинг пасайиши (64,7%) бўлган.

Аёлларнинг таъкидлашича, ноҳўя таъсирларнинг ривожланиши уларни ГнРГ агонистларини қўллашни тўхтатишга мажбур қилган, бу эса аденомиоз ўчоқлари тўлиқ сўрилмаганлиги учун касалликнинг қайталанишига олиб келган. Аденомиоз билан касалланган қолган 52 аёл доимий режимда кунига 2 мг дозада диенгест ўз ичига олган дори-дармонларни (Визанна, Зафрилла) қабул қилишган. Терапия давомийлиги ҳам ҳар хил бўлиб, ўртача $4,5 \pm 2,5$ ойни ташкил этган. Диенгестни қўллашда ноҳўя таъсирларнинг частотаси ГнРГ агонистларини қўллаган аёлларга қараганда анча паст (36,6%) ва енгилроқ бўлган. Диенгестни қабул қилиш фонида ҳомиладорлик терапия тугашидан олдин аёлларнинг тўртдан бир қисмидан кўпроғида (26,7%) содир бўлган. Кўринишидан, ҳомиладорликнинг кейинги асоратли кечиши аденомиоз ўчоқларининг тўлиқ сўрилмаганлиги билан боғлиқ. Ушбу терапия билан аденомиознинг рецидивланиш даражаси 23,1% ни ташкил этган.

Шундай қилиб, аденомиози мавжуд аёлларда ҳомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги даврдаги асоратларнинг частотаси 62,1% ни ташкил этди, бу аденомиозсиз аёлларга қараганда 3,4 баравар кўп (17,9%).

Аденомиознинг мавжудлиги ва акушерлик ва перинатал асоратларнинг ривожланиши ўртасидаги сабаб-таъсир муносабатларини аниқлаш учун биз ушбу беморларда уларнинг пайдо бўлиш эҳтимоли (OR) ва хавфини (RR) ҳисоблаб чиқдик (2-жадвал). Аденомиози мавжуд аёлларда ҳомила ўз-ўзидан тушиши ривожланиш эҳтимоли ва хавфи мос равишда 2,8 ва 2,4 баравар юқори. Аденомиоз билан ривожланмаган ҳомиладорликнинг ривожланиш эҳтимоли ва хавфи паст ва $OR = 1,3$ ва $RR = 1,4$ ни ташкил этди. Аденомиозли ҳомиладор аёлларда ПД ривожланиш эҳтимоли ва хавфи аденомиозсиз аёллар гуруҳига қараганда 2,9 ва 2,5 баравар юқори. ПД натижасида, асосий гуруҳдаги ҳомиладор аёлларнинг маълум бир қисмида гипертензив бузилишлар кузатилган. Шундай қилиб, аденомиозли гуруҳда ҳомиладор аёлларда гипертензив касалликлар ривожланиш эҳтимоли (OR) назорат гуруҳига қараганда 3,1 марта ва ривожланиш хавфи (RR) эса 2,5 марта юқори.

**Аденомиоз мавжуд аёлларда акушерлик ва перинатал асоратлар
ривожланиш хавф ва эҳтимол кўрсаткичлари (OR и RR)**

Ҳомиладорлик асоратлари	OR	RR
Ҳомила ўз- ўзидан тушиши	2,8	2,4
Ривожланмагган ҳомиладорлик	1,3	1,4
Жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқлар	17,5	15,6
Муддатдан олдинги туғруқлар	2,6	2,2
Плацентар дисфункция	2,9	2,4
Гипертензив бузилишлар	3,1	2,5
Ҳомила ўсишдан орқада қолиш синдроми	5,7	5,6
НЖЙБК	3,4	3,0
Йўлдош олдинда келиши	3,1	2,7
Ҳомила антенатал ўлими	1,8	2,1
Йўлдошнинг аномал бирикиши	4,0	3,5
Кесар кесиш	2,0	1,7
Репродуктив йўқотишлар	4,7	3,6
Туғруқдан кейинг қон кетишлар	2,2	2,1
Бачадон субинволюцияси	2,4	2,0

Аденомиозли ҳомиладор аёлларда ҲЎОҚС ривожланиш эҳтимоли 5,7 баравар, ривожланиш хавфи (RR) аденомиозсиз аёллар гуруҳига қараганда 5,6 баравар юқори. Аденомиоз билан НЖЙБК ривожланиш эҳтимоли ва хавфи ушбу патологияси бўлмаган аёлларга қараганда 3,4 ва 3,0 баравар юқори (OR=3,4; RR=3,0).

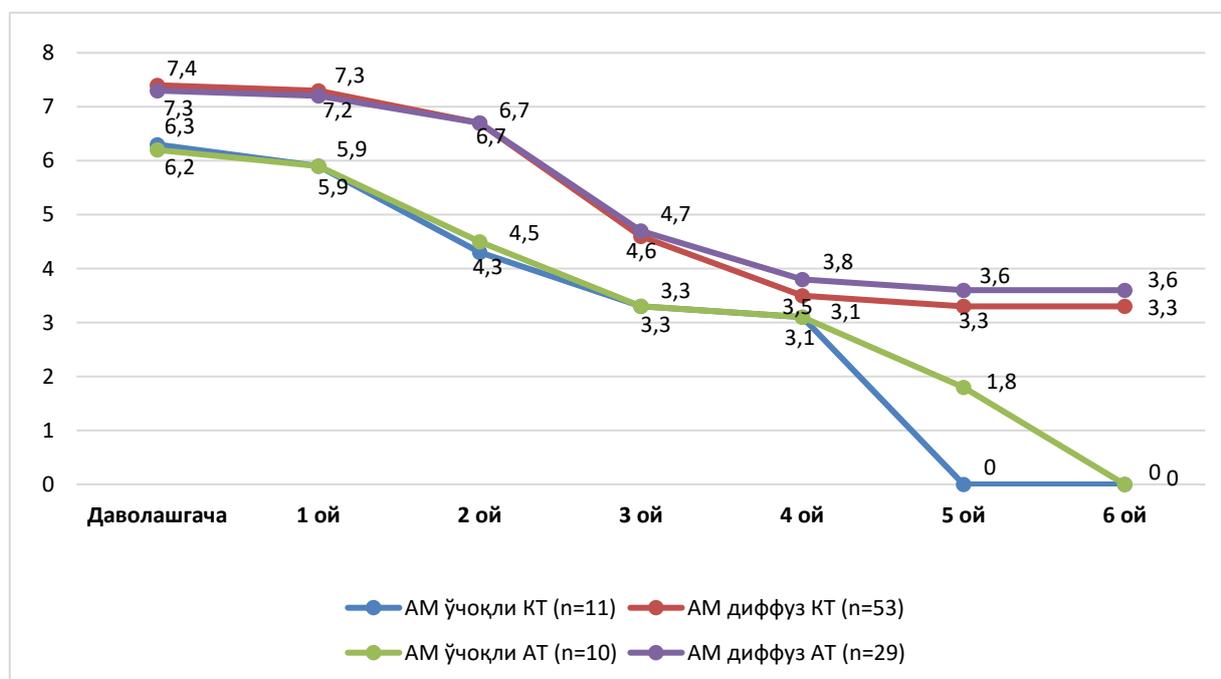
Кўриниб турибдики, бу аденомиознинг ҳомиладорлик эрта муддатларида имплантация ва плацентация жараёнларидаги бузилишларга боғлиқ. Аденомиози мавжуд аёлларда йўлдош олдинда келиши ривожланиш эҳтимоли ва хавфи 3,1 ва 2,7 баравар юқори (OR=3,1; RR=2,7). Аденомиозли аёлларда жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқларнинг ривожланиш эҳтимоли ва хавфи юқори кўрсаткичлари диққатга сазовордир (OR=17,5; RR=15,6). Аденомиозда репродуктив йўқотишларни ривожланиш эҳтимоли ва хавфини ҳисоблаш юқори кўрсаткичларни кўрсатди, яъни бу OR=4,7 ва RR=3,6 ни ташкил этди.

Туғруқдан кейинги даврни ўрганиш аденомиозли аёлларда туғруқдан кейинги қон кетишининг нисбатан юқори кўрсаткичларини кўрсатди (12,6%), бу кўрсаткичлар ривожланиш эҳтимоли (OR) ва ривожланиш хавфи (RR) мос равишда 2,2 ва 2,0 баравар юқори эканлиги аниқланди. Қисқарувчанлик фаолиятининг бузилиши аденомиози мавжуд аёлларда бачадон субинволюциясининг (24,3%) кўпайишига олиб келиши мумкин. Аденомиозли аёлларда бачадон субинволюциясининг ривожланиш эҳтимоли (OR) ва хавфи (RR) аденомиозсиз аёлларга қараганда 2,4 ва 2,0 баравар юқори.

Шундай қилиб, аденомиози мавжуд ҳомиладор аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланиш эҳтимоли ва хавфи сезиларли даражада ошишини аниқладик.

Диссертациянинг “Аденомиози мавжуд аёлларда ҳомиладорлик, туғруқнинг кечиши ва янги туғилган чақалоқлар ҳолати” номли тўртинчи бобида аденомиозли аёлларда ҳомиладорлик, туғруқ ва янги туғилган чақалоқнинг ҳолатини олиб бориш усулига қараб қиёсий таҳлил қилиш маълумотлари келтирилган. I босқичда аденомиозни даволаш учун 6 ой давомида ўзида диеногест сақловчи КОК (Жанин, диеногест 2 мг / кун) билан амалга оширилди (ўчоқларни кўпроқ сўрилиши ва контрацепция мақсадида), шунингдек патогенезнинг эпигенетик механизмига таъсир қилувчи препарат Индол-3-карбинолни (I3C) доимий режимда (200мг/кун) бир йил давомида/ҳомиладорликкача қўллаш киритилди. Аденомиозда индол-3-карбинол механизми эстрогенга боғлиқ ва эстрогенга боғлиқ бўлмаган пролиферацияни камайтириш, яллиғланишни бостириш, апоптозни рағбатлантириш, ДНК метилланишни ингибирлаш ва ДНК метилтрансферазасини активлигини пасайтириш, пролиферация ва неоангиогенез жараёнларини камайтириш орқали геномни барқарорлаштиришдан иборат.

Визуал аналог шкаласи (ВАШ) ёрдамида ҳайз пайтида терапия бошланишидан олдин оғриқ синдромининг оғирлигини баҳолаш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда текширилганларнинг 79,6% (n=82) оғриқни ўртача даражадан оғир даражагача тавсифлаган ва 6 дан 8 баллгача баҳоланган ($6,6 \pm 0,8$ балл).



3-расм. Аденомиозли аёлларда кичик чаноқ бўшлиғи сурункали оғриғи камайишининг динамикаси

Клиник яхшиланиш АМ ўчоқли шакли бўлган беморларнинг 66,7%ида ва иккинчи гуруҳдаги аёлларнинг 61,9%ида кузатилди ва оғриқ ва ҳайз кўриш давомийлигининг камайишидан иборат. Терапия охирида кичик чанок бўшлиғидаги оғриқнинг регрессияси (визуал аналог шкала бўйича (ВАШ) балларда) аденомиознинг диффуз шакли бўлган аёлларнинг 61,9% ва АМ ўчоқли шакли бўлган аёлларнинг 76,2% томонидан қайд этилган (3-расм).

Аденомиознинг турли шаклларида бачадон томирларида қон айланиши кўрсаткичларини ўрганиш терапиядан олдин ва кейин сезиларли даражадаги фарқларни аниқлади (3-жадвал). Шундай қилиб, бачадон гемодинамикасини баҳолашда 28,6% ҳолларда аденомиознинг диффуз шакли бўлган аёлларда ва 47,6% ўчоқли аденомиозли аёлларда бачадоннинг томир тизимининг турли сегментларида қон оқими кўрсаткичларининг нормаллашиши аниқланди.

3-Жадвал

Терапиядан олдин ва кейин бачадон томирларида резистентлик индекси кўрсаткичлари (M±m).

Артериялар	Ўчоқли аденомиозли гуруҳ (n=21)		Диффуз аденомиозли гуруҳ (n=82)	
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин
Ўнг бачадон артерияси	0,87±0,03	0,81±0,02	0,87±0,01	0,83±0,01*
Чап бачадон артерияси	0,82±0,02	0,82±0,02	0,88±0,01	0,87±0,01^
Ўйсимон артериялар	0,79±0,04	0,68±0,01*	0,79±0,02	0,75±0,01^^
Радиал артериялар	0,69±0,02	0,65±0,02	0,71±0,005	0,70±0,01^
Базал артериялар	0,63±0,01	0,61±0,01	-	0,63±0,01
Спирал артериялар	0,56±0,01	0,51±0,01**	-	0,55±0,002^^

Изоҳ: * - даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан ишончли фарқланиш мавжуд (*-P<0,05;**-P<0,01); ^-ўчоқли аденомиоз гуруҳидаги даволашдан кейинги кўрсаткичларга нисбатан статистик ишончли фарқланиш мавжуд (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^^-P<0,001).

Бу кейинчалик ҳомиладорликнинг ижобий натижасига таъсир кўрсатди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичи аденомиозни даволашдан кейин патология сипмтомларини камайиши ва бачадон томирларида қон айланиши яхшилангандан кейин ҳомиладорликни режалаштириш бўлди.

Терапия тугаганидан кейин бир йил ичида 103 аёлдан 66 таси (64,1%) ҳомиладор бўлди, аденомиознинг диффуз шакли билан 82 аёлдан 47 тасида (57,3%) ҳомиладорлик содир бўлди, бу ўчоқли аденомиозга қараганда 1,6 баравар кам (90,5%) (21 тадан 19 таси). Ўз навбатида олиб бориш усулига қараб ҳам ҳомиладорлик частотаси бир-биридан фарқ қилди.

Аденомиози мавжуд ҳомиладорларда ҳомила тушишларини олдини олиш учун ҳомиладорликнинг 16-ҳафтасигача кунига 400 мг дозада микронизирланган прогестерон ва ҳомиладорликнинг 12-ҳафтасидан 36-ҳафтасигача кунига 75 мг ацетилсалицил кислотасини буюрдик.

Аденомиози мавжуд 66 ҳомиладор аёллар олиб бориш усулига қараб гуруҳларга бўлинди. А гуруҳ 37 нафар аёллардан иборат бўлиб, улар асоратларнинг олдини олиш бўйича даволанган, улардан 26 нафари АМ нинг диффуз шакли мавжуд бўлган аёллар ва 11 нафари ўчоқли АМ билан касалланган аёллардир. Б гуруҳи 21 та аёллардан иборат бўлиб, улар

асоратларнинг профилактикасини олмаган бўлиб, улардан 13 таси диффуз шаклга эга ва 8 таси АМ нинг ўчоқли шаклига эга эди.



4-расм. Олиб бориш усули ва шаклига қараб ҳомиладорлик частотаси

Аденомиоз фонида аёлларда ҳомиладорлик жараёнини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, профилактика олиб борилган ҳомиладор аёллар гуруҳида ҳомиладорликнинг кўпроқ ижобий кечиши кузатилган, бу профилактика олмаган гуруҳга қараганда ҳомиладорликнинг асоратлари сонининг камлигидан далолат беради (4-жадвал). Анъанавий тарзда даволанган аденомиозли аёлларда ҳомила ўз-ўзидан тушиши ва муддатдан олдинги туғруқлар (мос равишда 13,8% ва 24,1%) билан асоратланди ва профилактика олган ҳомиладор аёллардан 1,7 (8,1%) ва 1,5 (16,2%) марта юқори бўлди.

Анъанавий тарзда олиб борилган аденомиозли ҳомиладор аёлларнинг ўзига хос хусусияти жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқларнинг кўплиги (13,8%) бўлиб, уларнинг частотаси профилактика олиб борадиган аёллар гуруҳига қараганда 2,6 барабар юқори эди.

Акушерлик асоратлари профилактикасини ўтказилмаган аденомиозли ҳомиладор аёлларда гипертензив касалликларнинг частотаси сезиларли даражада ошган (27,6%) ($p < 0,05$) ва 3 (10,3%) аёлда оғир преэклампсия ривожланиши кузатилди (4.3-жадвал). Лекин, профилактика қилинган аденомиозли аёллар гуруҳида (13,5%) бу асорат 2 барабар кам учради ва назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан (10,9%) деярли фарқ қилмади.

НЖЙБК ва йўлдош олдинда келиши каби жиддий акушерлик патологиялари комплекс даво олиб борилмаган аденомиозли мавжуд гуруҳда кўпроқ кузатилди ва мос равишда 6,9% ва 10,3% ни ташкил этди. Йўлдош олдинда келиши комплекс даво ва профилактикани олган аёллар гуруҳида ҳам қайд этилди, аммо 1,9 марта камроқ (5,4%).

4-Жадвал

Аденомиозли аёлларда олиб бориш усулига қараб ҳомиладорлик кечиши хусусиятлари

Асоратлар	Аденомиозли ҳомиладорлар (n=42)		Анъанавий олиб борилган аденомиозли ҳомиладорлар (n=29)		χ^2	P ₁₋₂	Профилактик олиб борилган ҳомиладорлар (n=37)		χ^2	P ₁₋₃	χ^2	P ₂₋₃
	абс.	%	абс.	%			абс.	%				
Ҳомиладорликни и эрта тўхташи хавфи	7	16,7	19	65,5	17, 6	<0,0 1	13	35,1	3,6	<0,0 5	6	<0,0 5
Ҳомила ўз- ўзидан тушиши	2	4,8	4	13,8	1,8	>0,0 5	3	8,1	0,3 7	>0,0 5	0,5 5	>0,0 5
Ривожланмаган ҳомиладорлик	0	0	1	3,4	-	-	1	2,7	-	-	0,0 3	>0,0 5
Плацентар дисфункция	5	11,9	9	31,0	4	<0,0 5	7	18,9	0,7 5	>0,0 5	1,3	>0,0 5
Гипертензив бузилишлар	4	9,5	8	27,6	4	<0,0 5	5	13,5	0,3 1	>0,0 5	2,0	>0,0 5
Оғир преэклампсия	1	2,4	3	10,3	2,1	>0,0 5	2	5,4	0,4 9	>0,0 5	0,5 7	>0,0 5
Ҳомила ўсишдан орқада қолиш синдроми	0	0	2	6,9	-	-	1	2,7	-	-	0,6 6	>0,0 5
Ҳомила антенатал ўлими	0	0	2	6,9	-	-	0	0	-	-	-	-
НЖЙБК	1	2,4	2	6,9	0,8 6	>0,0 5	0	0	-	-	-	-
Йўлдош олдинда келиши	0	0	3	10,3	-	-	2	5,4	-	-	0,5 7	>0,0 5
Муддатдан олдинги туғруқлар, улардан:	5	11,9	7	24,1	1,8	>0,0 5	6	16,2	0,3 1	>0,0 5	0,6 5	>0,0 5
Муддатдан олдинги туғруқ 22-33ҳафтада	1	2,4	4	13,8	3,4	>0,0 5	2	5,4	0,4 9	>0,0 5	1,4	>0,0 5
Муддатдан олдинги туғруқ >34 ҳафта	4	9,5	3	10,3	0,0 1	>0,0 5	4	10,8	0,0 4	>0,0 5	0,0	>0,0 5
Кесар кесиш	7	16,7	8	27,6	1,2	>0,0 5	8	21,6	0,3 1	>0,0 5	0,3 1	>0,0 5
Туғруқ фаолияти аномалияси	3	7,1	4	13,8	0,8 5	>0,0 5	3	8,1	0,0 3	>0,0 5	0,5 5	>0,0 5
Туғруқдан кейинг қон кетишлар	3	7,1	5	17,2	1,8	>0,0 5	5	13,5	0,8 8	>0,0 5	0,1 8	>0,0 5
Йўлдош аномал бирикиши	0	0	3	10,3	-	-	3	8,1	-	-	0,1 0	>0,0 5
Бачадон субинволюцияси	7	16,7	11	37,9	4,1	<0,0 5	9	24,3	0,7 1	>0,0 5	1,4	>0,0 5

Туғруқ жараёнини ўрганиш шуни кўрсатдики, аденомиози мавжуд анъанавий олиб борилган туғувчи аёлларнинг 13,8%ида туғруқ фаолияти сустлиги кузатилди, бу комплекс эпигенетик даво олган ва ҳомиладорлик асоратларининг профилактикасини ўтказган гуруҳ кўрсаткичларига қараганда 1,7 марта кўпдир. Туғруқ пайтида яна бир нисбатан кенг тарқалган асорат йўлдошнинг аномал зич бирикиши бўлиб, уларнинг частотаси 10,3% ва 8,1% ни ташкил этди. Индол-3 карбинол биргалигида комплекс даво олмаган ва асоратлар профилактикасини ўтказмаган аденомиози мавжуд ҳомиладор аёлларда кесар кесиш даражаси аҳоли кўрсаткичларидан юқори бўлиб, 27,6% ни ташкил этди.

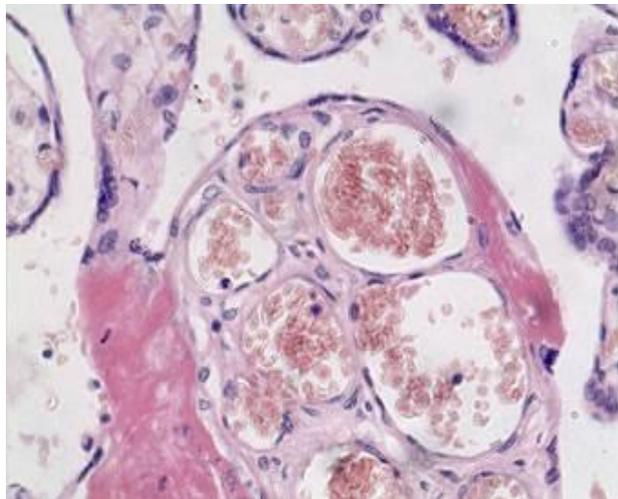
Аденомиози бор аёлларда туғруқдан кейинги асорат эрта қон кетиш бўлиб, у анъанавий тарзда олиб борилган аёлларнинг 17,2%ида ва комплекс даво ва профилактика олганларнинг 13,5%ида кузатилди. Шунингдек, аденомиози бор аёлларда туғруқдан кейинги давр бачадон субинволюциясининг юқори кўрсаткичлари (37,9%) билан ҳам тавсифланади, уларнинг частотаси комплекс олиб борилган аденомиози бор аёллар гуруҳидан (24,3%) 1,6 баравар юқори бўлди.

Муддатдаги туғруқлар частотаси ҳомиладорликдан олдин АМга комплекс даво олган (ДНГ+индол-3 карбинол) ва ҳомиладорлик асоратларни олдини олиш чора-тадбирлари (16 ҳафталигига қадар 400 мг прогестерон ва 36 ҳафтасигача 75 мг ацетилсалицил кислотасини қабул қилган) ўтказган аёллар гуруҳида сезиларли даражада юқори бўлди ($\chi^2=6,37$; $P<0,05$), муддатдан олдинги туғруқ частотаси сезиларли даражада 1,5 баробар паст ($\chi^2=3,52$; $p<0,02$) ҳомила йўқотишлар частотаси эса 1,5 баробар кам ($\chi^2=3,69$; $p<0,05$) кузатилди.

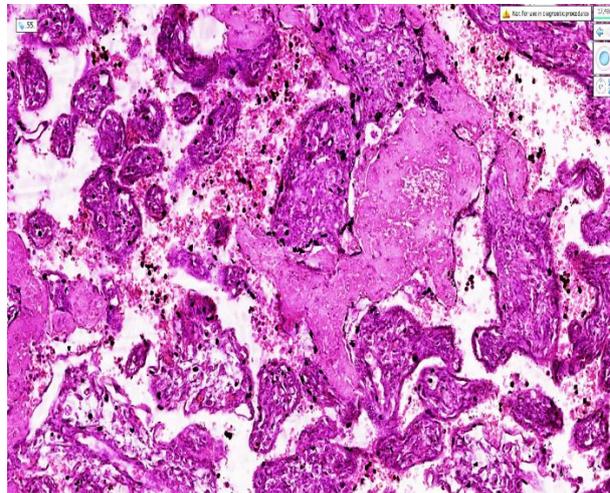
Ҳомиладорлик ва туғруқнинг нисбатан ижобий кечиши янги туғилган чақалоқларнинг ҳолатида ўз аксини топди. Профилактика олган аёллар гуруҳидаги муддатида туғилган чақалоқларнинг вазни ва бўй кўрсаткичлари ($3404,28\pm 250,2$ г ва $51,06\pm 1,43$ см; ($p<0,05$)) терапия олмаган таққослаш гуруҳидаги аёлларга ($3003,9\pm 304,9$ г ва $49,4\pm 1,74$ см) қараганда анча юқори эди. Апгар шкаласи бўйича ҳомила ҳолатини баҳолаш мос равишда $7,6\pm 0,1$; $6,8\pm 0,2$ ва $6,6\pm 0,2$ ($p < 0,01$) деб баҳоланди. Аденомиози мавжуд ҳомиладор аёлларни комплекс даволаш натижасида соғлом туғилган чақалоқлар сони 3 баробардан ортиқ кўпайди, касалланиш 2 баробарга камайди.

Биз аденомиози бор ва асоратланган ҳомиладорлик ўтказган аёлларнинг плаценталарида морфологик тадқиқотлар ўтказдик. Барча плаценталарда биз базал қатлам ҳажмининг назорат гуруҳига ($4,22 \pm 0,24\%$) нисбатан сезиларли ўсишини ($7,04\pm 0,12\%$) ва энг катта ўсишни ($7,26\pm 0,2\%$) бу ерда қайд этдик. Инволютив ўзгаришлар симпластотрофобластнинг фибриноид ўзгариши жараёнларининг кучайиши билан намоён бўлди, улар бир нечта хорионик ворсинка, кичик ўчоқли ишемик инфарктлар, баъзида калций тузларининг чўкиши билан бирга келди. Ҳомиладорликнинг физиологик кечиши ($n=22$) бўлган бир гуруҳ аёлларнинг плаценталари билан солиштирганда, қон томир тўрининг ҳажми, капиллярларнинг сони ва уларнинг терминал узаклардаги

умумий майдони сезиларли даражада камайди (4-расм). Преэклампсия бўлган аёлларда плаценталарнинг ўзига хос хусусияти ворсинкалараро бўшлиқнинг шишиши фонида хорион ворсинкада дистрофик ўзгаришлар бўлиб, улар оғир преэклампсия бўлган аёлларда кўпроқ намоён бўлди (5-расм).



5-расм. Бемор, 29 ёш, Хом, 36 ҳафта, ПД. Хорион ворсинка томирларининг тикилиши, фибриноид массалари (ўнгда). Гематоксилин ва еозин билан бўйаш.×100 марта катталаштирилган



6-расм. Бемор, 27 ёш. Хом 1, 38 ҳафта.. Оғир преэклампсия. Аниқ некротик ўзгаришлар билан хорион ворсинка. Гематоксилин ва еозин билан бўйлан × 100 марта катталаштирилган.

Шундай қилиб, АМ бўлган аёлларда ва уларда патологик кечган ҳомиладорликда плацентадаги патоморфологик белгилар орасида аниқ ўзаро боғлиқ жараёнлар мавжуд. Аденомиёз фонида ҳомиладорлик асоратлари ривожланиши даврида плаценталарда характерли ўзгаришлар плацента гипоплазияси, ўткир ва сурункали қон айланишининг бузилиши, дистрофик ва ишемик жараёнлар эди.

Диссертациянинг “**Аденомиози мавжуд аёлларда ҳомиладорлик асоратларини прогностлашда йўлдош предикторларнинг аҳамиятини аниқлаш**” номли бешинчи бобида аденомиозли аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларда трофобластик β-1-гликопротеин (ТБГ) даражасининг ўзгариши хусусиятлари ҳақида маълумотлар келтирилган. Биз асосий гуруҳда аденомиози бор ҳомиладор аёлларни (n=66) текширдик, улар олиб бориш усулига қараб кичик гуруҳларга бўлинди: 1-кичик гуруҳга гестацион асоратларни профилактика қилинган 37 ҳомиладор аёллар ва 2-кичик гуруҳга 29 та анъанавий тарзда бошқариладиган ҳомиладор аёллар киритилди; шунингдек, аденомиозсиз 42 ҳомиладор аёллардан иборат назорат гуруҳи ҳам олинди.

Аденомиози бор ҳомиладор аёлларда муддатидан олдинги туғруқ хавфи ривожланиши билан, ҳатто профилактика фонида ҳам, трофобластик β-1-гликопротеин концентрацияси $25859,44 \pm 2,99$ нг/мл ни ташкил этди, бу физиологик кечаётган аёллар кўрсаткичларидан 2 барабар паст эди. Асоратлар профилактикасини олмаган ҳомиладор аёлларда муддатидан

олдинги туғруқ хавфи белгилари ривожланиши билан ТБГ даражаси кескин 3,6 марта камайди ва $11016,65 \pm 3,57$ нг/мл ни ташкил этди. Трофобластик β -1-гликопротеин даражаси ва 32-34 ҳафтада муддатдан олдинги туғруқ клиник белгилари ўртасида кучли тескари корреляция ($r = -0,95$, $r = -0,0034$) ўрнатилди.

Ҳомилани сақловчи терапия ўтказилганига қарамасдан, асосий гуруҳдаги ҳомиладорларнинг 24,1%ида муддатдан олдинги туғруқ ва профилактика олган аёлларнинг 16,2%ида юзага келган, бу эса 1,5 баравар кам. Шунинг ҳам таъкидлаш керакки, муддатдан олдинги туғруқ хавфи бўлган беморларда ТБГ даражасини ўзгариши орқали давом этаётган консерватив терапия самарадорлигини баҳолаш мумкин, бу корреляция таҳлили маълумотлари билан тасдиқланган ($r=0,85$).

Туғруқ вақтида ушбу беморларда трофобластик β -1-гликопротеинни ўрганиш унинг даражасининг кескин пасайишини кўрсатди, бу ўртача $72 698,7 \pm 6,3$ нг / мл ни ташкил этди, бу туғруқдан олдинги қийматлардан 3,2 баробар паст.

Акушерлик ва перинатал асоратларнинг турига ва ҳомиладорлик муддатига қараб, қон зардобида трофобластик β -1-гликопротеиннинг турли даражалари қайд этилади (5-жадвал).

Буларга қўшимча равишда, ҳомиладорликнинг турли асоратларида ҳомиладорларнинг қон зардобида ТБГ қийматларининг пасайиши динамикаси кетма-кетлигида қуйидаги тартибда аниқланди:

1-ўринни ҳомила ўз-ўзидан тушиши ва муддатдан олдинги туғруқ, 2-ўринни ХЎОҚС ва ПЭ, 3-ўринни плацентар дисфункция эгаллади.

Трофобластик β -1-гликопротеиннинг бундай паст кўрсаткичлари муддатдан олдинги туғруқда кузатилган йўлдошнинг муддатидан олдин редукцияси билан изоҳланиши мумкин. Бу, ўз навбатида, ТБГ даражасини ўрганиш асосида аденомиозли аёлларда акушерлик асоратларини клиникадан олдинги босқичда тахмин қилиш имконини беради.

5-Жадвал

Ҳомиладорлик асоратлари ривожланишида трофобластик β -1-гликопротеин қийматларининг ўзгариши ($M \pm m$, нг/мл)

Гуруҳлар	13-21 ҳафта	22-27 ҳафта	28-34 ҳафта
Физиологик кечаётган ҳомиладорлар гуруҳи (n=42)	29 180,0 \pm 581,1	58 514,5 \pm 1636,1	233 242,8 \pm 1885,4
Ҳомила ўз-ўзидан тушиши (n=7)	14 661,4 \pm 640,8***	-	-
Плацентар дисфункция (n=21)	-	32 850,5 \pm 962,8***	114 906,2 \pm 2789,3***
Преэклампсия (n=18)	-	28 448,3 \pm 1103,1***	100 063,3 \pm 2131,2***
ХЎОҚС (n=3)	-	30 500,0 \pm 1329,2***	101 960,0 \pm 4087,1***
Муддатдан олдинги туғруқлар (n=13)	-	11 034,6 \pm 854,2***	66 172,7 \pm 3203,4***

Изоҳ: *- Физиологик кечаётган ҳомиладорлар гуруҳига нисбатан статистик ишончли фарқланиш мавжуд (***- $P < 0,001$).

Ҳомиладорлик асоратлари ривожланишида трофобластик β -1-гликопротеин даражасининг прогностик аҳамиятини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики қон зардобидаги трофобластик β -1-гликопротеинни аниқлаш усулининг **сезгирлиги** аёлларда муддатдан олдинги туғруқда ва плацентар дисфункцияда энг юқори бўлди - мос равишда 92,9% ва 91,3%. Кейин ҳомила ўз-ўзидан тушишида - 87,5%, преэклампсия ва ҲРОҚС - мос равишда 85,7% ва 75,0%. Усулнинг **спецификлиги** ҳомила ўз-ўзидан тушишида 75,0%, ПДда - 66,7%, МОТ, ПЭ ва ҲРОҚС да - 50,0% ни ташкил этди. Омил-мусбат натижалар гуруҳда башорат қилинган натижанинг прогностик **аниқлигини** баҳолашда энг юқори қиймат ПД ва МОТ учун қайд этилган - мос равишда 89,3 ва 87,5%, ҳомила ўз-ўзидан тушиши ва ПЭ да - мос равишда 83,3% ва 82,6%. ҲРОҚСда прогностик аниқлигининг нисбатан паст кўрсаткичлари кузатилди (66,7%). Юқоридаги кўрсаткичлар ижобий натижанинг прогностик қийматини аниқлади, унинг коэффициенти ҳомила ўз-ўзидан тушиши ва ПД бўлган гуруҳда 2,33 ва 1,87 ни ташкил этди; шунингдек, МОТ билан - 1,67; ҲРОҚС ва ПЭ билан камроқ даражада - 1,35 ва 1,0.

Ушбу кўрсаткичларга асосланиб, трофобластик β -1-гликопротеин даражасига қараб, юқори эҳтимоллик билан ҳомиладорликнинг натижасини тахмин қилиш мумкин. Шундай қилиб, агар қон зардобида ТБГ даражаси назоратнинг 15%гача фарқ килса терапияни талаб қиладиган салбий натижаларнинг эҳтимоли, МОТ, ПД, ҳомила ўз-ўзидан тушиши, ПЭ, ҲРОҚС бўлган аёлларда сезувчанлик кўрсаткичига кўра 92,9; 91,3; 87,5; 85,7 ва 75,0%, прогностик аниқлиги - 50,0; 66,7; 75,0; 82,6 ва 66,7% ташкил этади. Ушбу кўрсаткичлар, шунингдек, ҳомиладорликни олиб бориш тактикасини ишлаб чиқиш ва унинг самарадорлигини баҳолаш имкониятини беради.

Аденомиози мавжуд аёлларни ўрганиш натижаларини таҳлил қилиш асосида биз уларни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқдик (6-расм), бу бир неча босқичлардан иборат. **I босқичда** аденомиозни текшириш ва комплекс даво (2 мг дозада диенгест сақловчи КОК) таркибида эпигенетик терапия (индол-3 карбинол кунига 200 мг дозада бир йил давомида/ёки ҳомиладорликкача, агар у аввалроқ содир булса) ўтказиш керак. 6 ойдан кейин ВАШ, ултратовуш ва доплерометрия ёрдамида терапия самарадорлигини баҳолаш керак. **II босқичда** АМ белгилари йўқолганда ҳомиладорлик режалаштирилади. Ҳомиладорлик содир бўлгач ТБГ микдори динамикада аникланади ва унинг қийматларига асосланиб, ҳомиладорликнинг патологик кечишини башоратлайди. ТБГ қийматлари стандарт қийматлардан паст бўлса (12 ҳафтагача $16\ 500 \pm 15,9$ нг/мл дан кам, 13-22 ҳафтада - $29\ 180,0 \pm 581,1$ нг/мл, 23-27 ҳафтада - $58\ 514,5 \pm 10347,5$ нг/мл, 28-34 ҳафта - $233\ 242,7 \pm 11\ 924,6$), 2 марта паст бўлса - ҳомила ўз-ўзидан тушиши ва плацентар дисфункция ривожланиши прогноزلанади; 2,3 мартага ошса - преэклампсия ва ҲРОҚС; 5,3 марта - жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқлар ривожланиши ва 3,6 марта паст бўлса - муддатдан олдинги туғруқ бўлиши тахмин қилинади ($p < 0,001$). Бундай ҳолда, 3 та жавоб бўлиши мумкин тахмин қилинади;:

- 1) нормал ТБГ кўрсаткичлари ва клиник асоратларнинг йўқлиги;
- 2) асоратларнинг клиник белгиларисиз ТБГ нинг патологик кўрсаткичлари;

3) ҳомиладорликнинг клиник асоратлари фонида ТБГ нинг патологик кўрсаткичлари.

Агар ТБГ қийматлари патологик бўлса ва клиник белгилар бўлмаса, ТБГ қийматлари нормаллаштирилгунга қадар асоратларнинг олдини олиш керак. ТБГ нинг патологик кўрсаткичлари ва ҳомиладорлик асоратлар ривожланса Миллий протоколга мувофиқ даволанади.

ХУЛОСАЛАР

1. Аденомиози мавжуд аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларнинг частотаси 62,1% ни ташкил этди ва энг кўп учрайдиганлари ҳомила ўз-ўзидан тушиши (23,3%), плацентар дисфункция (31,1%), гипертензив бузилишлар (27,2%), муддатдан олдинги туғруқ (24,3%), йўлдош олдинда келиши (7,8%), перинатал йўқотишлар (29,1%), шунингдек, туғруқдан кейинги қон кетиши (12,6%), бачадон субинволюцияси (24,3%).

2. Аденомиози бор аёлларда акушерлик асоратларининг ривожланиш эҳтимоли ва нисбий хавфи юқори бўлиб, уларнинг тузилиши: ҳомила ўз-ўзидан тушиши (OR=2,8; RR=2,4), жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқ (OR=17,5; RR=15,6), муддатдан олдинги туғруқ (OR=2,6; RR =2,2), плацентар дисфункция (OR=2,9; RR=2,4), гипертензив бузилишлар (OR=3,1; RR=2, 5); ХРОҚС (OR=5,7; RR=5,6), йўлдош олдинда келиши (OR=3,1; RR=2,7) ва йўлдошнинг аномал бирикиши (OR=4,0; RR=3,5), шунингдек, туғруқдан кейинги даврда қон кетиши (OR=2,2; RR=2,1) ва бачадон субинволюцияси (OR=2,4 RR=2,0).

3. Аденомиози мавжуд ҳомиладор аёлларнинг қон зардобдаги трофобластик β-1-гликопротеин даражаси ва ҳомиладорлик асоратларининг ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди. Трофобластик β-1-гликопротеин қийматлари тегишли муддатда стандарт қийматлардан (12 ҳафтагача 16500±15,9 нг/мл дан кам, 13-22 ҳафталаар – 29180,0±581,1нг/мл, 23-27 ҳафталаар – 58514,5±10347,5нг/мл , 28-34 ҳафта – 233242,7±11 924,6 нг/мл), 2 марта паст бўлса-ҳомила ўз-ўзидан тушиши ва плацентар дисфункция хавфи юқори, 2,3 марта - презклампсия ва ХРОҚС; 5,3 марта - жуда эрта ва эрта муддатдан олдинги туғруқлар ва 3,6 марта паст бўлса-муддатдан олдинги туғруқ ривожланиш хавфи юқори бўлиши тахмин қилинади (p <0,001). Таклиф этилаётган усул 2-триместрда -90%, учинчи триместрда-95,5% ҳолларда тўғри прогноз эҳтимолини беради.

4. Аденомиози мавжуд аёлларда ҳомиладорлик асоратларининг патоморфологик белгилари орасида йўлдошнинг деструкциясига олиб келадиган аниқ ўзаро боғлиқ жараёнлар ажралиб туради. Аденомиоз фонида ҳомиладорлик асоратларида йўлдошдаги характерли ўзгаришлар плацента гипоплазияси, ўткир ва сурункали қон айланишининг бузилиши, дистрофик ва ишемик жараёнлар, шунингдек, киндик тизимчасининг қирғоққа бирикиши аниқланди.

5. Аденомиоз ўчоқларини сўрилиши ҳамда ҳомиладорликнинг асоратли кечишини клиниколди прогнозлаш, комплекс давода эпигенетик терапияни куллаш билан ҳомиладорликка тайёргарлик гестация асоратлар частотасини камайтиради ($\chi^2=6,37$; p<0,05), шунингдек, муддатдан олдинги туғруқ частотасини 3 мартага ($\chi^2=3,52$; p<0,02) ва перинатал ҳомила йўқотишларини 3 мартадан кўпроқ камайтиради ($\chi^2=3,69$; p<0,05).

Аденомиози мавжуд аёлларни олиб бориш алгоритми

1 босқич. Аденомиозташхисинитасдиқлаш ва даволаш

Шикоятлари ОАГА,
анамнез

УТТ, бачадонқон
томирлари допллери

МРТ

Аденомиозни даволаш: диеногест (2мг/сут) КОК + Индол-3-карбинол (200 мг/сут) = 6 ой
Терапия самарадорлигини баҳолаш: ВАШ, УТТ ва Бачадон томирлари доплерометрияси

Хомиладорликни режалаштириш ва прегравидартайёрлаш
Индол-3 карбинол 200мг /сут 1 йил/хомиладорликгача

II босқич. Асоратларни олдини олиш билан хомиладорликни олиб бориш
(мПр 400мг/сут 16 ҳафтагача + АСК 75 мг /сут 12 дан 36 ҳафтагача)
(ESHRE. 2022)

Хомиладорлик динамикаси дақондаги ТБГ миқдорини аниқлаш
(«+» – патология ТБГ; «-» – норма ТБГ)

Асорат клиникаси бор /йўқ

Клиник белгилар пасайиши ва ТБГ кўрсаткичларинормалагунча
асоратлар терапиясини ўтказиш

ТБГ кўрсаткичларинормалагунча прогноз клиникасига асосан
профилактикасини ўтказиш

Клиник белгиларутиб кетгунча асоратларни даволашни
ўтказиш

Хомиладорлик динамикасини назорат қилиш

6-расм. Аденомиози мавжуд аёлларни олиб бориш алгоритми

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МАДОЛИМОВА НАМУНАХОН ХАСАНОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКОГО
ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ
ЭНДОМЕТРИОЗА**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2025 год

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.PhD/Tib2610.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и Информационно-образовательном портале “Ziynet” по адресу www.ziynet.uz.

Научный руководитель:	Саиджалилова Дилноза Джавдатовна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Зуфарова Шахноза Алимджановна доктор медицинских наук, профессор Иргашева Севара Уткуровна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский государственный стоматологический институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Боғишамол, дом 223. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Боғишамол, дом 223. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2025 года.

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

А.В. Алимов

Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Т.А. Набиев

Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

К.Н. Хаитов

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 мире из года в год продолжается рост числа женщин, больных эндометриозом. В настоящее время не менее 190 миллионов женщин и девочек-подростков во всем мире страдают этим заболеванием в репродуктивном возрасте, хотя некоторые женщины могут страдать после менопаузы. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...по состоянию на 2023 г. эндометриоз поражает примерно 10-15% женщин репродуктивного возраста, до 50% женщин среди них диагностируют бесплодие...»¹. Если у здоровых женщин репродуктивного возраста месячный уровень фертильности составляет 15-20%, то эндометриоз снижает его многократно: до 2-10%. Кроме того, 30-50% женщин с этим заболеванием не могут выносить ребёнка даже при условии возникновения беременности. Рост заболеваемости эндометриозом среди женщин, особенно репродуктивного возраста, приводит к бесплодию, требует совершенствования методов ведения беременности при эндометриозе путем изучения особенностей патологического течения беременности и родов.

Во всем мире проводится ряд научных исследований в области изучения ведения беременных женщин с различными формами эндометриоза. За последние десятилетия проведены исследования по изучению связи между эндометриозом и неблагоприятными исходами беременности для матери и плода. Учитывая изменения показателей трофобластического β -1-гликопротеина при возникновении различных осложнений беременности у женщин с эндометриозом, особое значение приобретает изучение связи количественных изменений трофобластического β -1-гликопротеина с различными осложнениями беременности, для разработки метода прогнозирования и проведения профилактики, а также разработка алгоритма комплексного ведения женщин с эндометриозом.

В нашей стране проводятся целенаправленные широкомасштабные меры по развитию медицинской сферы, интеграции медицинской системы к требованиям мировых стандартов, повышению качества медицинской помощи населению, совершенствованию системы здравоохранения. В комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения указаны задачи «...принимаются меры по дальнейшему приближению первичной медико-санитарной службы к населению с его максимальным охватом, охране материнства и детства, удовлетворению потребностей населения в данном направлении, расширению объемов специализированной медицинской помощи...»². В связи с этим, приоритетным направлением остается изучение особенностей развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с аденомиозом, их

¹ WHO. Endometriosis. 24 March 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.

² Указ Президента Республики Узбекистан от 6 сентября 2023 года за №УП-156 «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности Министерства здравоохранения»

прогнозирование и разработка эффективных методов ведения беременности у женщин с аденомиозом.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-156 от 6 сентября 2023 года «О мерах по дальнейшему усовершенствованию деятельности Министерства здравоохранения», №УП-6221 от 6 мая 2021года «О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранении реформ и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников», №УП-60 от 29 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-296 от 8 сентября 2023 года «О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения», №ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. По данным ВОЗ, учеными мира было показано, что наружный генитальный эндометриоз влияет на исход беременности, наступившей в циклах ВРТ, а также на неонатальные исходы (Bertucci E., 2023; Filip L., Duica F., 2020). Дети, рождённые от матерей с глубокими очагами эндометриоза, чаще появлялись на свет недоношенными и маловесными. У больных аденомиозом регистрировали более высокую частоту невынашивания (Komatsu H., 2023). По некоторым данным, случаи преждевременных родов, аномального расположенного плаценты, СОРП и кесарева сечения были выше у беременных с эндометриозом, но не было обнаружено увеличения частоты гипертензии индуцированной беременностью или ПЭ (Rozario T., 2024; Yang W., 2023).

Учеными из стран СНГ выявили, что каждая четвёртая женщина с эндометриозом (23,6%) страдает привычным невынашиванием, и у большинства из них (97,2%) гестация прерывается в I триместре (Радзинский В.Е., 2024; Кравцова Е.И., 2023). На протяжении последних десятилетий внимание ученых привлекли так называемые специфические белки беременности, имеющие плацентарное и эндометриальное происхождение. Возросший интерес связан с попыткой использовать их выявление в сыворотке крови матери для прогноза осложнений беременности, нарушений фертильности женщин (Цахилова С.Г. ва бошқ., 2023; Пешев Л.П., 2022).

В Узбекистане проведен ряд научных исследований по изучению иммунологического состояния у женщин с эндометриозом (Магзумова Н.М., Мусаходжаева Д., 2024). Результаты исследований выявили, что среди заболевших эндометриозом 46,9% имели эндокринопатии, 25% - заболевания

желудочно-кишечного тракта, 10,8% - заболевания мочевыводящих путей (Каримжонов Х.В., 2023). У беременных женщин с эндометриозом чаще наблюдались осложнения беременности и рецидивы кровотечений во время беременности (Саиджалилова Д.Д., 2024).

Таким образом, вышеизложенное позволяет нам заключить, что изучение особенностей течения беременности, определение значимости факторов риска, приводящие к акушерским и перинатальным осложнениям, разработка их прогностических критериев и методов профилактики, а также усовершенствование методов лечения аденомиоза обосновывает актуальность данной темы диссертации.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 012300281 по теме «Медико-социальные проблемы здоровья женщины и ребенка. Решение вопросов диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики» (2023-2026 гг.).

Целью исследования является определение роли аденомиоза в развитии акушерских и перинатальных осложнений для разработки методов предгравидарной подготовки, прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений и их профилактики.

Задачи исследования:

оценить частоту и структуру акушерских и перинатальных осложнений у женщин с аденомиозом;

определить шансы и риски развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с аденомиозом, на основании чего разработать прогностический критерий для оценки неблагоприятного исхода беременности;

оценить изменения уровня трофобластического в-гликопротеина в крови женщин с аденомиозом при развитии различных акушерских и перинатальных осложнений в различные сроки гестации и определить его прогностическую значимость (чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностические ценности);

определить характеристику морфологических изменений в плаценте и оценить их связь с развитием акушерских и перинатальных осложнений у женщин с аденомиозом;

разработать программу предгравидарной подготовки на основании комплексной оценки факторов, определяющих течение беременности пациенток с аденомиозом и разработать метод прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений.

Объектом исследования явились 103 женщины, страдающие различными формами аденомиоза в возрасте от 25 до 35 лет за 2021-2024 годы, получавшие лечение на базе Ташкентской медицинской академии.

Предметом исследования явились периферическая кровь, плацента, уровень трофобластического β -гликопротеина исследуемых женщин.

Методы исследования. В исследовании применены общеклинические, клинико-anamnestические, инструментальные, биохимические, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна диссертации заключается в следующем:

доказана высокая частота (62,1%) акушерских и перинатальных осложнений при аденомиозе, структуру которых составили самопроизвольные выкидыши, очень ранние и ранние преждевременные роды, плацентарная дисфункция, гипертензивные нарушения; синдром ограничения роста плода, предлежание плаценты и аномальное прикрепление плаценты, а также кровотечения в послеродовом периоде и субинволюция матки;

доказано большее невилирование очагов аденомиоза и повышение частоты наступления беременности в 1,8 раза (64,1%) с благополучным ее течением ($\chi^2=6,37$; $p<0,05$) при комплексной терапии диеногестсодержащих КОКов с эпигенетическим механизмом действия препаратом индол-3-карбинолом;

доказано наличие взаимосвязи между уровнем трофобластического β -1-гликопротеина в сыворотке крови беременных и развитием осложнений гестации при аденомиозе, достоверное снижение трофобластического β -1-гликопротеина относительно значений контроля в 2 раза – при самопроизвольных выкидышах и плацентарной дисфункции, в 2,3 раза – при преэклампсии и синдроме ограничения роста плода; в 5,3 раза – при развитии очень ранних и ранних преждевременных родов и в 3,6 раза – преждевременных родов ($p<0,001$);

доказано, что ведение женщин с аденомиозом, включающая комплексную терапию патологии диеногестсодержащим комбинированным оральным контрацептивом и препаратом эпигенетического механизма действия (индол-3-карбинол), а также прогнозирование и профилактика акушерских и перинатальных осложнений, снижает частоту осложнений беременности и родов ($\chi^2=6,37$; $p<0,05$), частоту преждевременных родов в 3 раза ($\chi^2=3,52$; $p<0,02$) и репродуктивных потерь плода в 3,5 раза ($\chi^2=3,69$; $p<0,05$).

Практические результаты исследования заключается в следующем:

обоснована частая встречаемость акушерских и перинатальных осложнений у женщин с аденомиозом (62,1%), среди которых наиболее частыми являются самопроизвольный выкидыш, плацентарная дисфункция, гипертензивные нарушения, преждевременные роды, предлежание плаценты, репродуктивные потери, послеродовые кровотечения, субинволюция матки, а также наличие взаимосвязи между частотой осложнений гестации и формой аденомиоза;

обоснована комплексная терапия аденомиоза диеногестсодержащим пероральным контрацептивом и препаратом эпигенетического механизма индол-3-карбинолом с большим невилированием патологических очагов и

профилактикой рецидивов, что в свою очередь повысила частоту наступления беременности в 1,8 раза (64,1%) и её благоприятное течение;

обоснована прогностическая значимость изменений уровня трофобластического β -1-гликопротеина в сыворотке крови беременных в развитии осложнений гестации у женщин с аденомиозом, так при значениях трофобластического β -1-гликопротеина ниже нормативных, в 2 раза прогнозируется риск развития самопроизвольного выкидыша и плацентарной дисфункции; в 2,3 раза – преэклампсии и синдром ограничения роста плода; в 5,3 раза – очень ранних и ранних преждевременных родов и в 3,6 раза – преждевременных родов ($p < 0,001$);

обоснована высокая эффективность алгоритма ведения женщин с аденомиозом, включающий комплексную эпигенетическую терапию аденомиоза (индол-3-карбинол), прогнозирование осложнений беременности (определение уровня трофобластического β -1-гликопротеина в динамике) и их профилактику назначением микронизированного прогестерона в дозе 400мг/сут до 16 недель гестации и ацетилсалициловой кислоты (75мг/сут) с 12 по 36 недели, который снижает частоту осложнений беременности и родов ($\chi^2=6,37$; $p < 0,05$), частоту преждевременных родов в 3 раза ($\chi^2=3,52$; $p < 0,02$) и репродуктивных потерь плода в 3,5 раза ($\chi^2=3,69$; $p < 0,05$).

Достоверность результатов исследования обоснована применением современных методов и подходов, соответствием теоретических данных с полученными результатами, методической правильностью проведённых исследований, достаточностью количества пациентов, усовершенствованием методов диагностики и ведения беременных женщин с аденомиозом, использованием клинических, лабораторных, функциональных и статистических методов, а также тем, что результаты исследования сопоставлены с международными и местными исследованиями, выводы и полученные результаты утверждены компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется высокой частотой рецидивов после терапии, нивелированием очагов аденомиоза при назначении эпигенетической терапии, высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений у женщин с аденомиозом, повышением риска развития осложнений беременности при снижении показателей трофобластического β -1-гликопротеина, использование этого белка трофобласта в качестве прогностического маркера осложнений беременности, снижением частоты осложнений беременности при назначении женщинам группы риска микронизированного прогестерона и ацетилсалициловой кислоты.

Практическая значимость результатов исследования объясняется регрессом тазовой боли к моменту окончания комплексной терапии с включением эпигенетической (индол-3-карбинол) у 62% женщин с диффузной формой и 76,2% участниц с очаговой формой аденомиоза и наступлению беременности в 64,1%, наличием взаимосвязи между формой

аденомиоза и течением беременности, повышением риска акушерских и перинатальных осложнений при снижении показателей трофобластического β -1-гликопротеина, снижением частоты гестационных осложнений, а именно преждевременных родов в 3 раза, репродуктивных потерь в 3,5 раза при назначении микронизированного прогестерона и ацетилсалициловой кислоты.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов изучения особенностей течения беременности у женщин с аденомиозом, путем общеклинических, анамнестических, инструментальных, биохимических, морфологических и совершенствования патогенетически обоснованного метода лечения:

первая научная новизна: доказано высокая частота (62,1%) акушерских и перинатальных осложнений при аденомиозе, структуру которых составили самопроизвольные выкидыши, очень ранние и ранние преждевременные роды, плацентарная дисфункция, гипертензивные нарушения; синдром ограничения роста плода, предлежание плаценты и аномальное прикрепление плаценты, а также кровотечения в послеродовом периоде и субинволюция матки, которые включены в содержание методической рекомендации «Метод ведения женщин с аденомиозом: предгравидарная подготовка, прогнозирование и профилактика осложнений беременности», утвержденной Координационно-экспертным советом Ташкентской медицинской академии 06-24/341-t от 21 июня 2024 года и внедрено в практику Республиканского перинатального центра приказом №141 от 2.07.2024 года и 8 родильного комплекса г.Ташкента приказом №245 от 27.06.2024 года (Заключение Научно-технического Совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за №07/59 от 22 октября 2024 года).

Социальная эффективность: в результате включения женщин с аденомиозом в группу высокого риска развития осложненного течения гестации и проведение их соответствующей профилактики приводит к благоприятному течению беременности, снижению осложнений беременности и повышению эффективности предложенного алгоритма ведения. **Экономическая эффективность:** в результате включения женщин с аденомиозом в группу высокого риска на развитие осложнений беременности, проведение их профилактики привели к благоприятному течению гестации и к сокращению средств в размере 7 846 333 сум на 37 исследований и затрат на стационарное лечение и питание 37 пациентов в размере 29458000 сумов. **Заключение:** в результате включения женщин с аденомиозом в группу высокого риска на развитие осложнений беременности, проведение их профилактики привели к благоприятному течению гестации и к сокращению средств в размере 200000 сум на 1 исследование и затрат на стационарное лечение и питание 1 пациента в размере 796162 сумов;

вторая научная новизна: доказана большее невилирование очагов аденомиоза и повышение частоты наступления беременности в 1,8 раза (64,1%) с благополучным ее течением ($\chi^2=6,37$; $p<0,05$) при комплексной

терапии диеногестсодержащих КОКов с эпигенетическим механизмом действия препаратом индол-3-карбинолом включены в содержание методической рекомендации «Метод ведения женщин с аденомиозом: предгравидарная подготовка, прогнозирование и профилактика осложнений беременности», утвержденной Координационно-экспертным советом Ташкентской медицинской академии 06-24/341-t от 21 июня 2024 года и внедрено в практику Республиканского перинатального центра приказом №141 от 2.07.2024 года и 8 родильного комплекса г.Ташкента приказом №245 от 27.06.2024 года (Заключение Научно-технического Совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за №07/59 от 22 октября 2024 года). **Социальная эффективность:** несвоевременная диагностика аденомиоза либо проведение не адекватной/краткосрочной терапии приводит к высокой частоте рецидивов, а оптимизация терапии аденомиоза с предгравидарной подготовкой привели к повышению частоты наступления беременности, снижению последующих осложнений беременности и повышению эффективности предлагаемого алгоритма ведения. **Экономическая эффективность:** в результате комплексной терапии аденомиоза с включением эпигенетической отмечалось большее невилирование очагов аденомиоза, снижение частоты рецидива патологии и повышение частоты наступления беременности в 1,8 раза, что позволило сокращению затрат 21 пациентки с бесплодием на фоне аденомиоза на репродуктивные технологии на 409500000 сум. **Заключение:** в результате комплексной терапии аденомиоза с включением эпигенетической отмечалось большее невилирование очагов аденомиоза, снижение частоты рецидива патологии и повышение частоты наступления беременности в 1,8 раза, что позволило сокращению затрат на 1 пациентку с бесплодием на фоне аденомиоза на репродуктивные технологии на 19500000 сумов;

третья научная новизна: доказана наличие взаимосвязи между уровнем трофобластического β -1-гликопротеина в сыворотке крови беременных и развитием осложнений гестации при аденомиозе, достоверное снижение трофобластического β -1-гликопротеина относительно значений контроля в 2 раза – при самопроизвольных выкидышах и плацентарной дисфункции, в 2,3 раза – при преэклампсии и синдром ограничения роста плода; в 5,3 раза – при развитии очень ранних и ранних преждевременных родов и в 3,6 раза – преждевременных родов, которые включены в содержание методической рекомендации «Метод ведения женщин с аденомиозом: предгравидарная подготовка, прогнозирование и профилактика осложнений беременности», утвержденной Координационно-экспертным советом Ташкентской медицинской академии 06-24/341-t от 21 июня 2024 года и внедрено в практику Республиканского перинатального центра приказом №141 от 2.07.2024 года и 8 родильного комплекса г.Ташкента приказом №245 от 27.06.2024 года (Заключение Научно-технического Совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за №07/59 от 22 октября 2024 года). **Социальная эффективность:** прогнозирование течения беременности в зависимости от уровня трофобластического β -1-гликопротеина, дали

возможность определить тактику ведения беременности и произвести профилактику возможных осложнений беременности, что позволило снизить частоту гестационных осложнений, связанных с аденомиозом более чем в 2 раза. **Экономическая эффективность:** в результате раннего прогнозирования осложнений беременности у женщин с аденомиозом и проведения соответствующих профилактических мероприятий привели к сокращению дней стационарного лечения и сокращения затрат 37 пациенток на питание бюджетные средства в размере 29458000 сумов. **Заключение:** в результате раннего прогнозирования осложнений беременности у женщин с аденомиозом и проведения соответствующих профилактических мероприятий привели к сокращению дней стационарного лечения и сокращения затрат на 1 пациентку на питание бюджетные средства в размере 796162 сумов;

четвёртая научная новизна: доказано, что ведение женщин с аденомиозом, включающая комплексную терапию патологии диеногестсодержащим комбинированным оральным контрацептивом и препаратом эпигенетического механизма действия (индол-3-карбинол), а также прогнозирование и профилактика акушерских и перинатальных осложнений, снижает частоту осложнений беременности и родов ($\chi^2=6,37$; $p<0,05$), частоту преждевременных родов в 3 раза ($\chi^2=3,52$; $p<0,02$) и репродуктивных потерь плода в 3,5 раза ($\chi^2=3,69$; $p<0,05$) включены в содержание методической рекомендации «Метод ведения женщин с аденомиозом: предгравидарная подготовка, прогнозирование и профилактика осложнений беременности», утвержденной Координационно-экспертным советом Ташкентской медицинской академии 06-24/341-t от 21 июня 2024 года и внедрено в практику Республиканского перинатального центра приказом №141 от 2.07.2024 года и 8 родильного комплекса г.Ташкента приказом №245 от 27.06.2024 года (Заключение Научно-технического Совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за №07/59 от 22 октября 2024 года). **Социальная эффективность:** комплексная терапия аденомиоза с включением эпигенетической, разработка метода прогнозирования и усовершенствование мер профилактики акушерских и перинатальных осложнений приводит к снижению преждевременных родов и репродуктивных потерь. **Экономическая эффективность:** в результате комплексной терапии аденомиоза с включением эпигенетической, раннего прогнозирования осложненного течения беременности и проведения их профилактики привели к сокращению средних дней стационарного лечения и затрат на питание бюджетных средств на 66 пациенток в размере 29458000 сумов. **Заключение:** в результате комплексной терапии аденомиоза с включением эпигенетической, раннего прогнозирования осложнений беременности и проведения их профилактики привели к снижению частоты преждевременных родов и репродуктивных потерь, сокращению средних дней стационарного лечения и затрат на питание бюджетных средств на 1 пациента в размере 446330 сумов.

Апробация результатов исследования. Основные положения данного исследования доложены и обсуждены на 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ: из которых 6 научных статей, в том числе 2 в зарубежных журналах и 4 республиканских журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

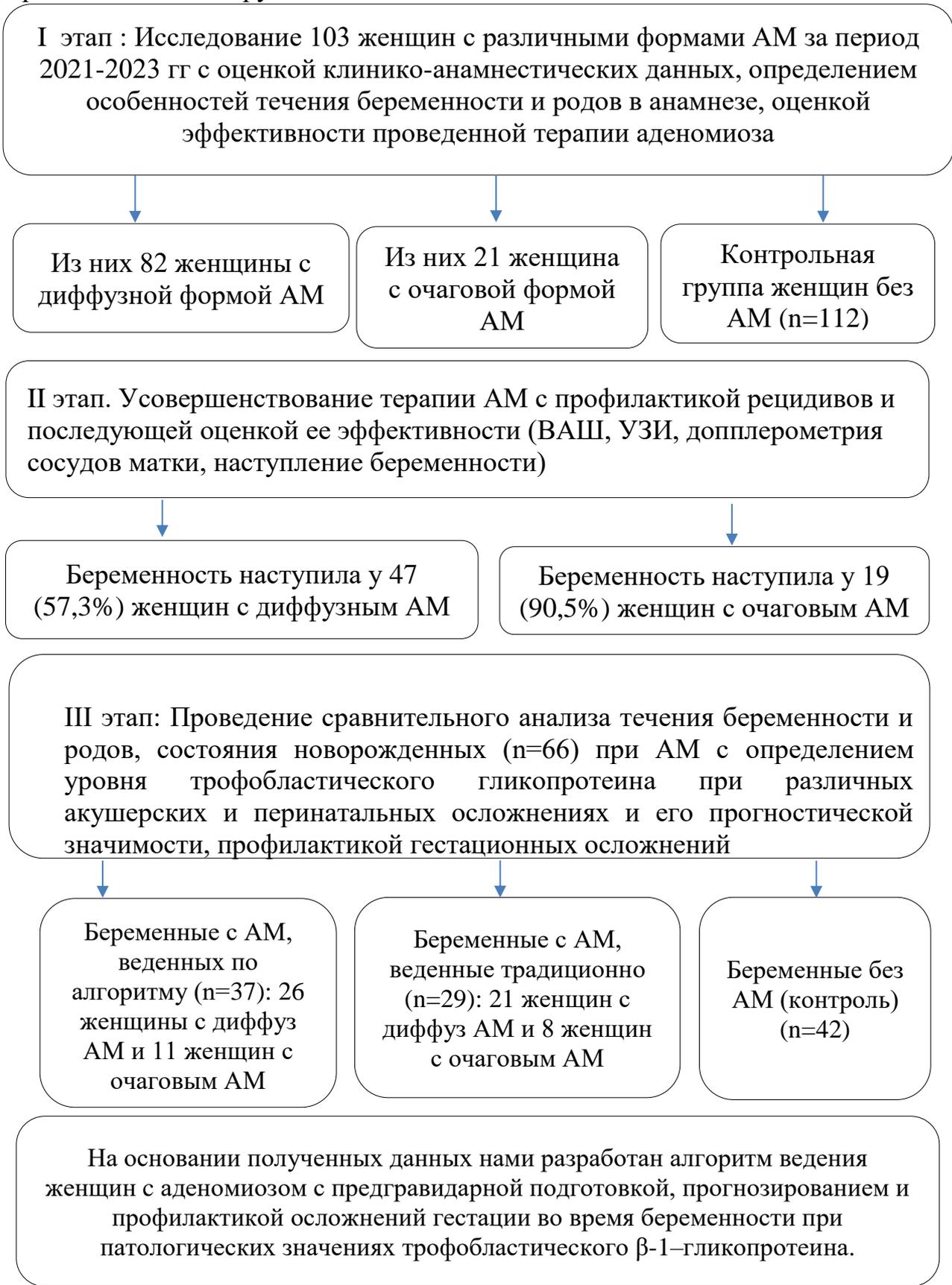
Во введении раскрыта актуальность и востребованность темы диссертации, соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, освещена степень изученности проблемы, показана связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ. Так же системно изложены цели и задачи исследования, объект, предмет и методы исследования. В этой части раскрыта научная новизна и научно-практическая значимость, представлены данные о внедрении результатов исследования, об опубликованности результатов исследования, а также о структуре и объеме диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления об эндометриозе**» приведены результаты анализа современных научных исследований, посвященных патогенезу, факторам риска развития аденомиоза, осложненному течению беременности и родов при аденомиоза, а также современных методов лечения и профилактики рецидива аденомиоза, проведенных за рубежом и в нашей стране.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования при оценки клинических, лабораторных и морфологических характеристик аденомиоза**» излагаются использованные клинические, лабораторные, инструментальные, биохимические, морфологические и статистические методы исследований.

Исследование проведено в несколько этапов (рис.1.). На первом этапе с целью определения частоты и структуры акушерских и перинатальных осложнений у 103 женщин с различными формами аденомиоза в возрасте от 25 до 35 лет (средний возраст - $29,6 \pm 4,2$ года), проходивших амбулаторное лечение в отделении поликлиники 9 акушерского комплекса и частной клиники NS Medical г. Ташкента за период с 2021-2024 года. В зависимости от формы аденомиоза, женщины были разделены на группы: 1-ую группу составили 82 женщины с диффузной формой аденомиоза, из них с АМ 1-2 степени 69 женщин и с АМ 3 степени – 13 женщин; 2-ую группу - 21 женщина с очаговой формой аденомиоза. Контролем служили 112 женщины без аденомиоза.

На втором этапе после терапии аденомиоза было планирование беременности. При наступлении беременности у 66 (64,1%) исследуемых женщин с аденомиозом проводилось определение уровня трофобластического β -1-гликопротеина в динамике гестации, при различных акушерских и перинатальных осложнениях и определение его прогностической значимости. В зависимости от ведения беременные были подразделены на подгруппы.



1 подгруппу составили женщины (n=37), из которых 26 женщины были с диффузной формой АМ и 11 с очаговой формой, которым в качестве профилактики гестационных осложнений назначены микронизированный прогестерон в дозе 400 мг в день до 16 недели беременности и ацетилсалициловая кислота 75 мг в день в сроки с 12 до 36 недель беременности. 2 подгруппу составили беременные (n=29), из которых 21 женщин были с диффузной формой АМ и 8 с очаговым АМ, которых вели традиционно. Группу сравнения составили 42 беременных без аденомиоза.

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза с изучением жалоб больной, оценку характера менструальной и репродуктивной функции, изучение исходов беременностей и родов, данные соматического и гинекологического анамнеза. В отдельных случаях по специальным показаниям больные консультировались смежными специалистами. Объективное обследование включало осмотр, гинекологическое обследование с определением формы и степени тяжести аденомиоза. Исследование уровня трофобластического β -1-гликопротеина проводили в сыворотке крови в динамике гестации.

Результаты полученных данных подвергались статистической обработке с использованием прикладных программ математико-статистического анализа «IBM SPSS Statistics 23». Статистические методы включали: определение среднего значения выборки (M), стандартной ошибки среднего (m), достоверность различий – по критерию Манна-Уитни. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Изучение клинико-анамнестических данных и определение особенностей течения беременности и родов у женщин с аденомиозом»** приводится анализ частоты и структуры АМ у женщин репродуктивного периода.

Анализируя соматический анамнез у пациенток с АМ, мы обратили внимание на высокую частоту таких соматических заболеваний: избыток массы тела - 66% [95% ДИ 60,2- 71,5], ожирение - 16,5% [95% ДИ 12,5-21,3], вегето-сосудистая дистония - 59,2% [95% ДИ 52,3-64,5].

Среди факторов риска и вероятных причин аденомиоза определенное значение имели гинекологические заболевания, которые отмечались у женщин в 44,7% случаев, в то время как в контрольной группе этот показатель составил в среднем 19,6% женщин (рис.2). Среди гинекологической патологии наиболее часто встречались нарушения менструального цикла (83,5%), гиперпластические процессы (52,4%) и АМК (28,2%). Нарушения менструального цикла наблюдались у большинства женщин с аденомиозом и были представлены в основном дисменореей, гиперменореей и менометроррагией. Гиперпластические процессы в мио- и эндометрии в основной группе отмечались у женщин с избыточной массой тела. Тогда как в контроле встречалась лишь у 3 (2,7%) женщин. У пациенток с аденомиозом достоверно чаще производились диагностические выскабливания полости матки, которые в анамнезе отмечались у 31,1%, что в

6,9 раза чаще показателя группы контроля. Это, в свою очередь, имело весомое значение в этиологии аденомиоза.

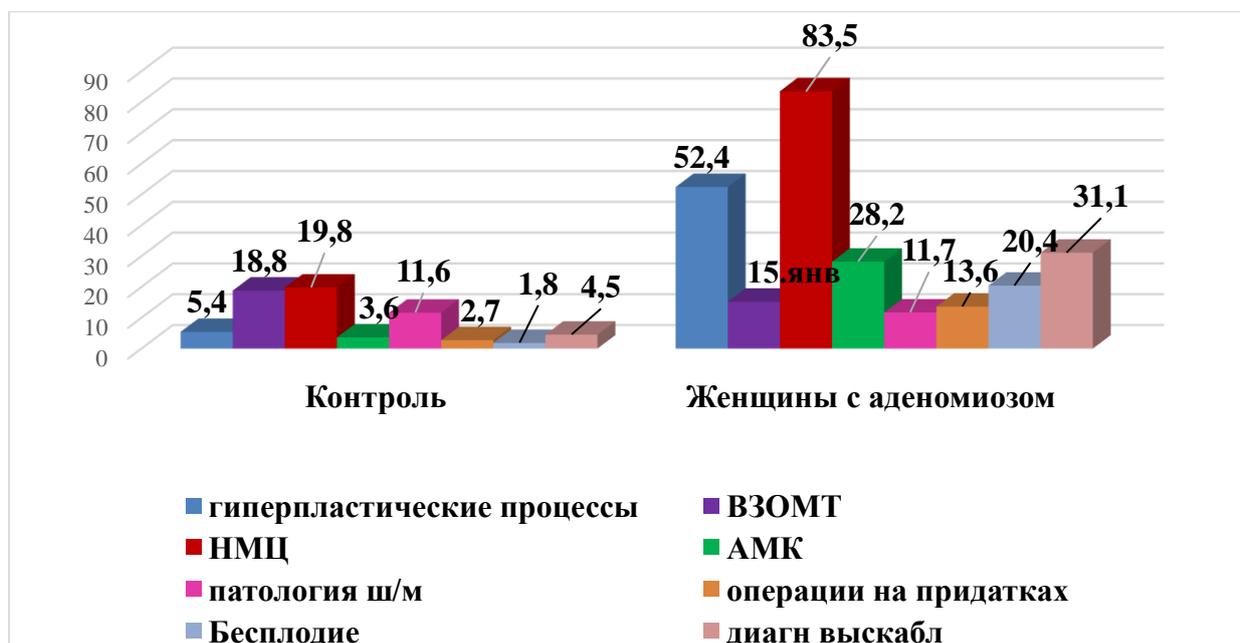


Рис.2. Гинекологический анамнез исследуемых женщин

Изучение репродуктивного анамнеза показало, что у женщин с аденомиозом в анамнезе отмечена IV беременность у 12,6% и III родов и более у 19,4%, что в контроле меньше в 2 и 3,1 раза, соответственно. Артифициальные аборт (табл. 1) были проведены пациентками во всех клинических группах. Анализ частоты абортов в группе женщин без аденомиоза показал более низкие показатели (37,5%). Самопроизвольное прерывание беременности у пациенток с аденомиозом было отмечено у 23,3% пациенток, что было в 2,4 раза чаще, чем в группе контроля (9,8%). Наиболее частыми осложнениями второй половины беременности были очень ранние и ранние преждевременные роды, частота которых в группе женщин с аденомиозом составила 13,6%, что выше значений группы контроля в 15,1 раза. Частота преждевременных родов составила 24,3% в группе беременных на фоне аденомиоза, что в 4,5 раза чаще, чем у женщин без аденомиоза (5,4%). Такие грозные осложнения беременности, как ПОНРП и предлежание плаценты, в группе женщин с аденомиозом отмечались в 5,8% и 7,8%, соответственно. Тогда как в группе контроля женщин без аденомиоза они составили 1,8% и 2,7%, соответственно, что было в 3,2 и 2,9 раза чаще.

Изучение течения родов в анамнезе у женщин с аденомиозом показало более высокую частоту таких осложнений, как слабость родовой деятельности - 11,7% рожениц; плотное прикрепление плаценты - 6,8% ($p < 0,05$), в 3,7 раз превышающая общепопуляционный показатель и

показатель группы контроля (1,8%); гипотонические кровотечения в раннем послеродовом периоде - 12,6%, субинволюция матки - 24,3%.

Таблица 1.

Исходы предыдущих беременностей у женщин при аденомиозе.

Исходы гестации	Беременные с аденомиозом (n=103)		Контрольная группа (n=112)		χ^2	P
	Абс	%	Абс	%		
Самопроизвольные выкидыши	24	23,3	11	9,8	7,2	<0,01
Аборты	94	91,3	42	37,5	67,6	<0,001
Неразвивающаяся беременность	11	10,7	9	8,0	0,44	>0,05
Очень ранние и ранние преждевременные роды	14	13,6	1	0,9	13,3	<0,01
Преждевременные роды	11	10,7	5	4,5	3,0	>0,05
Плацентарная дисфункция	32	31,1	15	13,4	9,8	<0,01
Гипертензивные нарушения	28	27,2	12	10,7	9,6	<0,01
СОРП	5	4,9	0	0	-	-
ПОНРП	6	5,8	2	1,8	2,4	>0,05
Предлежание плаценты	8	7,8	3	2,7	2,9	>0,05
Аntenатальная гибель плода	2	1,9	1	0,9	0,43	>0,05
Неубедительное состояние плода	9	8,7	6	5,4	0,94	>0,05
Дородовое излитие околоплодных вод	10	9,7	16	14,3	1,1	>0,05
Аномалии родовой деятельности	12	11,7	8	7,1	1,3	>0,05
Аномальное прикрепление плаценты	7	6,8	2	1,8	3,4	>0,05
Кесарево сечение	28	27,2	18	16,1	3,9	<0,05
Живорождения	99	96,1	110	98,2	0,87	>0,05
Мертворождения	4	3,9	2	1,8	0,87	>0,05
Кровотечение в п/р периоде	13	12,6	7	6,3	2,6	>0,05
Субинволюция матки	25	24,3	13	11,6	5,9	<0,05

Из 103 женщин с аденомиозом в анамнезе терапию патологии получали чуть больше половины женщин (n=71, 68,9%), остальные 32 (31,1%) женщины терапию аденомиоза не получали, по причине не установленного диагноза. Изучение методов терапии аденомиоза у 71 женщины показало, что только 19 (26,8%) женщин получали аГнрГ (в основном диферелин, золадекс и декапептил). Длительность терапии у них составила в среднем $4,6 \pm 1,4$ месяца. Опрос женщин, принимавших аГнрГ, показал высокую частоту развития побочных эффектов - у 17 (89,5%) из 19 женщин. В основном это были потливость (64,7%), приливы (82,4%), сердцебиение (35,3%), лабильность настроения (41,2%), снижение либидо (64,7%). Женщины

отметили, что развитие побочных эффектов вынудило их прекратить использование аГнРГ, что привело к рецидиву заболевания с неполным нивелированием очагов аденомиоза. Остальные 52 женщины с аденомиозом получали препараты, содержащие диеногест в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме (визанна, зафрилл). Длительность терапии также была различной и в среднем составила $4,5 \pm 2,5$ месяцев. При применении диеногеста частота побочных эффектов была значительно ниже (36,6%) и мягче, чем у женщин, применявших аГнРГ. На фоне приема диеногеста отмечалось наступление беременности у более четверти (26,7%) женщин до окончания терапии. Видимо, дальнейшее неблагоприятное течение беременности связано с неполным нивелированием очагов аденомиоза. Частота рецидива аденомиоза при данной терапии составила 23,1%.

Таким образом, частота осложнений гестационного периода, родов и послеродового периода у женщин с аденомиозом составила 62,1%, что в 3,4 раза чаще, чем у женщин без аденомиоза (17,9%).

Для выявления причинно-следственной связи между наличием аденомиоза и развитием акушерских и перинатальных осложнений нами рассчитан шанс (OR) и риск (RR) возникновения их у этих пациенток (табл. 2). У женщин с аденомиозом шанс и риск развития самопроизвольных выкидышей выше в 2,8 раза и 2,4 раза, соответственно. Шанс и риск развития ПД у беременных с аденомиозом в 2,9 и 2,5 раза выше, чем в группе женщин без аденомиоза. В результате ПД у определенного количества беременных основной группы отмечались гипертензивные нарушения. Так, в группе с аденомиозом шанс (OR) и риск развития (RR) гипертензивных у беременных в 3,1 раза и в 2,5 раза больше, чем в группе без аденомиоза.

Таблица 2.

Риск и шанс развития акушерских и перинатальных осложнений при аденомиозе у женщин (OR и RR)

Осложнения беременности	OR	RR
Самопроизвольные выкидыши	2,8	2,4
Неразвивающаяся беременность	1,3	1,4
Очень ранние и ранние преждевременные роды	17,5	15,6
Преждевременные роды	2,6	2,2
Плацентарная дисфункция	2,9	2,4
Гипертензивные нарушения	3,1	2,5
СОРП	5,7	5,6
ПОНРП	3,4	3,0
Предлежание плаценты	3,1	2,7
Аntenатальная гибель плода	1,8	2,1
Аномальное прикрепление плаценты	4,0	3,5
Кесарево сечение	2,0	1,7
Репродуктивные потери	4,7	3,6

Кровотечение в п/р периоде	2,2	2,1
Субинволюция матки	2,4	2,0

Шанс развития (OR) СОПП у беременных с аденомиозом в 5,7 раза был выше, а риск развития (RR) - в 5,6 раза, чем в группе женщин без аденомиоза. Шанс и риск развития ПОНПП при аденомиозе был выше в 3,4 и 3,0 раза (OR=3,4; RR=3,0), чем у женщин без данной патологии. Видимо, это связано с нарушениями процессов имплантации и плацентации на ранних сроках при аденомиозе. Шанс и риск развития предлежания плаценты при аденомиозе у женщин был в 3,1 и 2,7 раза выше (OR=3,1; RR=2,7). Примечательным были высокие показатели шанса и риска развития очень ранних и ранних преждевременных родов у женщин с аденомиозом (OR=17,5; RR=15,6). Проведенный расчет шанса и риска развития репродуктивных потерь при аденомиозе показал более высокие показатели, которые составили OR=4,7 и RR=3,6.

У женщин с аденомиозом отмечались высокие показатели послеродовых кровотечений (12,6%), что определило увеличение шанса (OR) и риска развития (RR) в 2,2 и в 2,0 раза, соответственно. Нарушения сократительной деятельности также, возможно обусловило более высокую частоту субинволюции матки у женщин с аденомиозом (24,3%). Отношение шанса (OR) и риска (RR) развития субинволюции матки у женщин с аденомиозом в 2,4 и 2,0 раза выше, чем у женщин без аденомиоза.

Таким образом, нами выявлено, что шансы и риски развития акушерских и перинатальных осложнений намного возрастают у беременных с аденомиозом.

В четвёртой главе диссертации «Течение беременности, родов и состояния новорожденных у женщин с аденомиозом» приводятся данные сравнительного анализа течения беременности, родов и состояния новорожденного у женщин с аденомиозом, в зависимости от метода ведения. На I этапе терапию аденомиоза проводили диеногестсодержащими КОКами (Жанин, диаеногест 2мг/сут) в течение 6 месяцев (для большего нивелирования очагов и контрацепции) в комплексе с препаратом Индол-3-карбинол (ИЗС) в непрерывном режиме (200 мг/сут) в течение года/до наступления беременности, влияющим на эпигенетическое звено патогенеза аденомиоза. При аденомиозе механизм индол-3-карбинола заключается в снижении эстрогензависимой и эстрогеннезависимой пролиферации, подавлении воспаления, стимуляции апоптоза, стабилизации генома ингибированием ДНК-метилирования и подавлением ДНК-метилтрансферазы, подавлении процессов пролиферации и неоангиогенеза.

Оценка степени выраженности болевого синдрома до начала терапии во время менструации по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) показала, что 79,6% (n=82) обследованных основной группы характеризовали боль от умеренной до выраженной и оценивали от 6 до 8 баллов (6,6±0,8 балла).

Клиническое улучшение отмечалось у 66,7% пациенток с очаговой формой АМ и у 61,9% женщин второй группы и заключалось в уменьшении болезненности и продолжительности менструаций. Регресс тазовой боли (в баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) к моменту окончания

терапии отметили 61,9% женщин с диффузной формой АМ и 76,2% участниц с очаговой формой АМ (рис. 3).

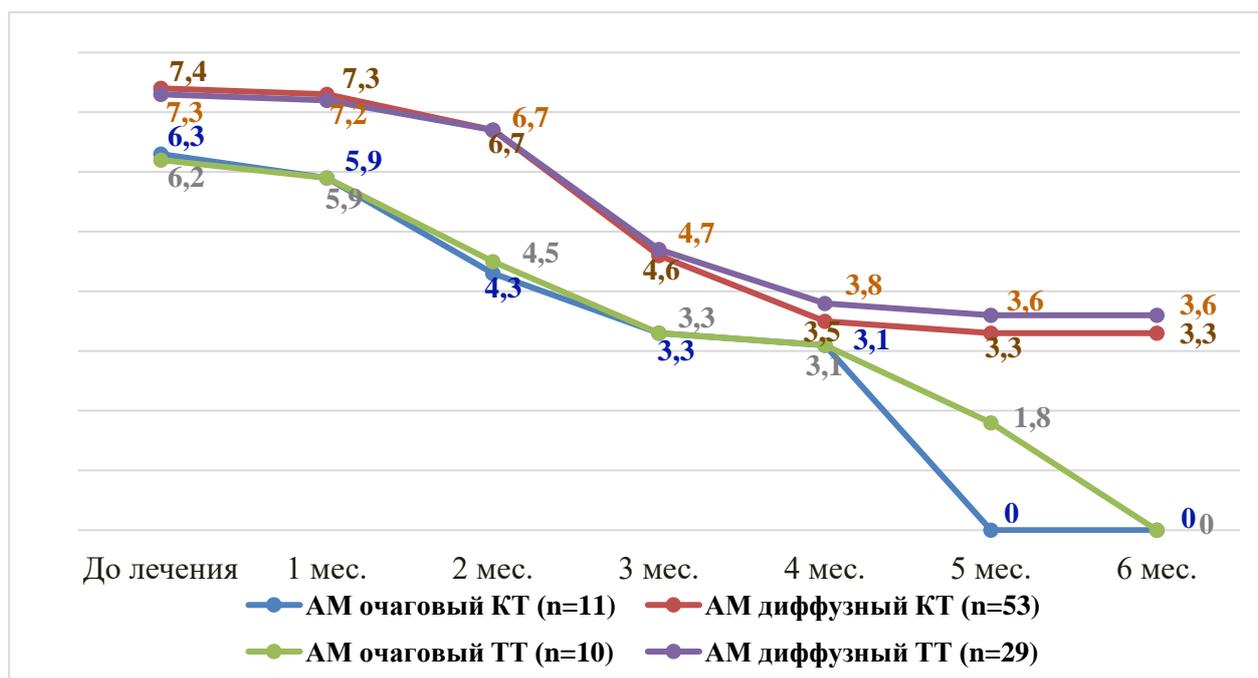


Рис. 3. Динамика регресса хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом при терапии, в зависимости от формы патологии.

Изучение показателей кровообращения в сосудах матки при различных формах аденомиоза выявило достоверно значимые различия до и после терапии (табл. 3). Так, при динамической оценке маточной гемодинамики у женщин с диффузной формой аденомиоза в 28,6% случаях и у женщин с аденомиозом очаговой формы в 47,6% выявлена нормализация показателей кровотока в различных сегментах сосудистого русла матки, что видимо, впоследствии влияло на успешный исход беременности.

Таблица 3.

Показатели индекса резистентности в сосудах матки до и после терапии (M±m)

Артерии	Группа с очаговым аденомиозом (n=21)		Группа с диффузным аденомиозом (n=82)	
	До лечения	После	До лечения	после
Правая маточная артерия	0,87±0,03	0,81±0,02	0,87±0,01	0,83±0,01*
Левая маточная артерия	0,82±0,02	0,82±0,02	0,88±0,01	0,87±0,01^
Аркуатные артерии	0,79±0,04	0,68±0,01*	0,79±0,02	0,75±0,01^^^
Радиальные артерии	0,69±0,02	0,65±0,02	0,71±0,005	0,70±0,01^
Базальные артерии	0,63±0,01	0,61±0,01	—	0,63±0,01
Спиральные артерии	0,56±0,01	0,51±0,01**	—	0,55±0,002^^

Примечание: * - имеется достоверная разница по сравнению со значениями до лечения (*- $P<0,05$;**- $P<0,01$); Имеется статистически значимая разница между показателями после лечения в группе ^-очагового аденомиоза (^- $P<0,05$; ^^- $P<0,01$; ^^^- $P<0,001$).

Следующим этапом исследования было планирование беременности при нивелировании симптомов патологии и улучшении кровообращения в сосудах матки после терапии аденомиоза.

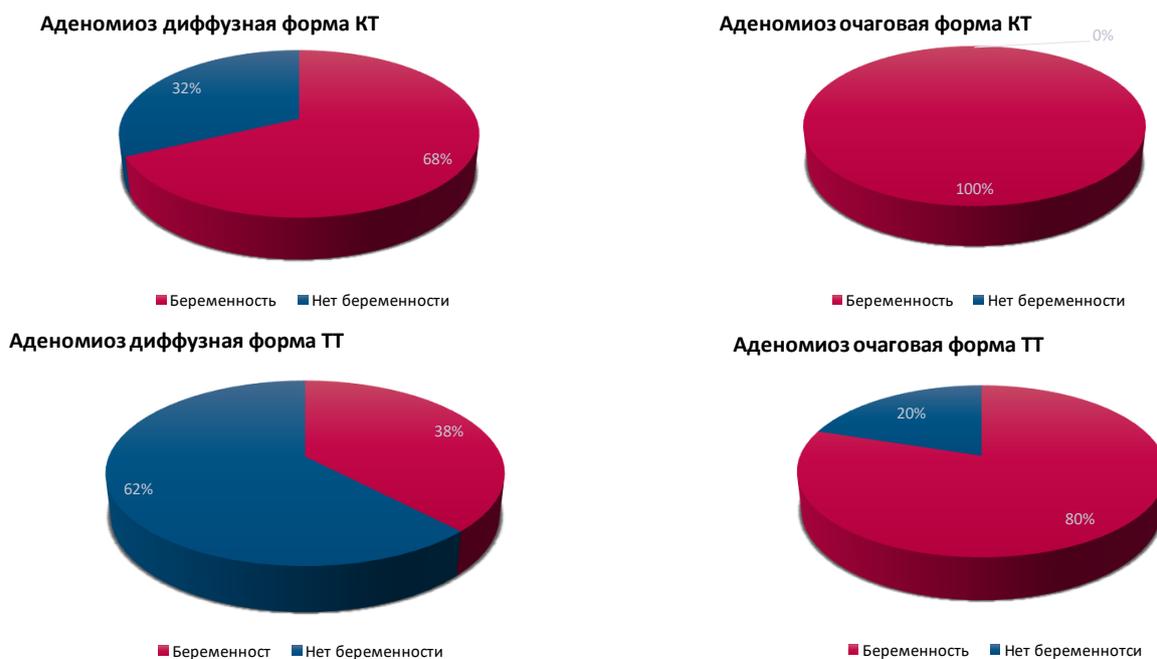


Рис. 4. Частота наступления беременности в зависимости от ведения и формы аденомиоза

В течении года после окончания терапии из 103 женщин забеременели 66 (64,1%) женщин, при этом при диффузной форме аденомиоза беременность наступила у 47 из 82 женщин (57,3%), что в 1,6 раза реже, чем при очаговом аденомиозе (90,5%) (19 из 21). В свою очередь, в зависимости от способа ведения частота наступления беременности отличалась друг от друга.

С целью профилактики невынашивания беременности у женщин с аденомиозом назначали микронизированный прогестерон в дозе 400 мг в день до 16 недели беременности и ацетилсалициловая кислота 75 мг в день в сроки с 12 до 36 недель беременности.

В зависимости от ведения 66 беременных с АМ были подразделены на группы. А группу составили 37 женщин, которые получали профилактику осложнений, из них 26 женщины с диффузной формой АМ и 11 женщин с очаговым АМ. Б группу составили 21 женщина, которые не получали профилактику осложнений, из них 21 – с диффузной формой и 8 – с очаговой формой АМ.

Анализ течения беременности женщин на фоне аденомиоза показал, что в группе беременных, получавших профилактику, отмечалось более 50

благоприятное течение беременности, о чем свидетельствовало меньшее число осложнений гестации, чем в группе без профилактики осложнений (табл.5). У женщин с аденомиозом беременность осложнилась самопроизвольными выкидышами и преждевременными родами у 13,8% и 24,1% женщин с аденомиозом, веденных традиционно, и были выше показателей беременных на фоне профилактики в 1,7 (8,1%) и 1,5 (16,2%) раза. Отличительной особенностью беременных с аденомиозом, веденных традиционно, было наличие большего количества (13,8%) очень ранних и ранних преждевременных родов, частота которых была выше группы женщин, получавших профилактику в 2,6 раза.

У беременных с аденомиозом, без профилактики акушерских осложнений (табл.4), отмечено значимое ($p < 0,05$) увеличение частоты гипертензивных нарушений – 27,6% с развитием у 10,3% женщин тяжелой преэклампсии. Тогда как данное осложнение в группе женщин с аденомиозом, получавших профилактику (13,5%), было в 2 раза реже и не отличалось от показателей группы контроля (10,9%).

Такие грозные акушерские патологии, как ПОНРП и предлежание плаценты чаще отмечались в группе с аденомиозом, не веденных комплексно, и составили 6,9% и 10,3 %, соответственно. Предлежание плаценты также отмечалось в группе женщин, получавших индол-3 карбинол и профилактику, но в 1,9 раза реже (5,4%).

Изучение течения родов показало, что у 13,8% рожениц с аденомиозом развилась слабость родовой деятельности, что чаще показателей группы, получавших индол-3-карбинол и профилактику гестационных осложнений в 1,7 раза. Другим относительно частым осложнением в родах было аномальное плотное прикрепление плаценты, частота которой составила 10,3% и 8,1%. Частота кесарева сечения у беременных с аденомиозом, не получавших индол-3 карбинол и профилактику осложнений была выше популяционных показателей и составила 27,6%.

Осложнением у женщин с аденомиозом были ранние послеродовые кровотечения, которые отмечались у 17,2% родильниц с аденомиозом, веденных традиционно и у 13,5%, получавших профилактику. Послеродовый период у женщин с аденомиозом также отличался высокими показателями субинволюции матки (37,9%), что в 1,6 раза было выше показателей группы женщин с аденомиозом, веденных комплексно (24,3%).

Частота своевременных родов были достоверно выше в группе женщин с аденомиозом, получавших индол-3 карбинол до беременности и микронизированный прогестерон и ацетилсалициловую кислоту до 16 недель гестации ($\chi^2=6,37$; $p < 0,05$), в то время как частота преждевременных родов была достоверно ниже в 1,5 раза ($\chi^2=3,52$; $p < 0,02$), а частота потерь плода более, чем в 1,5 раза ($\chi^2=3,69$; $p < 0,05$).

Более благоприятное течение беременности и родов отразилось на состоянии новорожденных. Массо-ростовые показатели доношенных новорожденных в группе женщин с аденомиозом, получавших профилактику ((3413,07±70,05 г ва 51,24±0,45 см) были достоверно выше, чем в сравниваемой группе женщин без терапии ((3080,3±90,06 г ва 49,98±0,62

см). Оценка состояния плода по шкале Апгар составила соответственно $7,6 \pm 0,1$; $6,8 \pm 0,2$ и $6,6 \pm 0,2$ ($P < 0,01$). В результате комплексного ведения

Таблица 4.

Особенности течения беременности у женщин в аденомиозом, в зависимости от ведения

Осложнения	Беременные без АМ (n=42)		Беременные с АМ, веденные традиционно (n=29)		χ^2	P ₁₋₂	Беременные с АМ, получавшие профилактику (n=37)		χ^2	P ₁₋₃	χ^2	P ₂₋₃
	абс.	%	абс.	%			абс.	%				
Угроза прерывания беременности	7	16,7	19	65,5	17,6	<0,01	13	35,1	3,6	<0,05	6	<0,05
С/п выкидыш	2	4,8	4	13,8	1,8	>0,05	3	8,1	0,37	>0,05	0,55	>0,05
Неразвивающаяся беременность	0	0	1	3,4	-	-	1	2,7	-	-	0,03	>0,05
Плацентарная дисфункция	5	11,9	9	31,0	4	<0,05	7	18,9	0,75	>0,05	1,3	>0,05
Гипертензивные нарушения	4	9,5	8	27,6	4	<0,05	5	13,5	0,31	>0,05	2,0	>0,05
Тяжелая преэклампсия	1	2,4	3	10,3	2,1	>0,05	2	5,4	0,49	>0,05	0,57	>0,05
СОРП	0	0	2	6,9	-	-	1	2,7	-	-	0,66	>0,05
Аntenатальная гибель плода	0	0	2	6,9	-	-	0	0	-	-	-	-
ПОНРП	1	2,4	2	6,9	0,86	>0,05	0	0	-	-	-	-
Предлежание плаценты	0	0	3	10,3	-	-	2	5,4	-	-	0,57	>0,05
Преждевременные роды, из них:	5	11,9	7	24,1	1,8	>0,05	6	16,2	0,31	>0,05	0,65	>0,05
Преждевременные роды в сроки 22-33 недели	1	2,4	4	13,8	3,4	>0,05	2	5,4	0,49	>0,05	1,4	>0,05
Преждевременные роды в сроке > 34 недель	4	9,5	3	10,3	0,01	>0,05	4	10,8	0,04	>0,05	0,0	>0,05
Кесарево сечение	7	16,7	8	27,6	1,2	>0,05	8	21,6	0,31	>0,05	0,31	>0,05
Аномалии родовой деятельности	3	7,1	4	13,8	0,85	>0,05	3	8,1	0,03	>0,05	0,55	>0,05
Послеродовые кровотечения	3	7,1	5	17,2	1,8	>0,05	5	13,5	0,88	>0,05	0,18	>0,05
Аномальное прикрепление плаценты	0	0	3	10,3	-	-	3	8,1	-	-	0,10	>0,05
Субинволюция матки	7	16,7	11	37,9	4,1	<0,05	9	24,3	0,71	>0,05	1,4	>0,05

беременных женщин с аденомиозом более чем в 3 раза возросло количество здоровых новорожденных, в 2 раза снизилась их заболеваемость.

Нами проведено морфологические исследования плацент женщин с аденомиозом и осложненным течением беременности. Во всех плацентах при аденомиозе нами отмечено достоверное увеличение объема базальной пластинки ($7,04 \pm 0,12\%$) в сравнении с группой контроля ($4,22 \pm 0,24\%$), и наибольшее увеличение ($7,26 \pm 0,2\%$) - в подгруппе с гипоплазией сосудистого русла (при ПЭ и ПР). Инволютивные изменения выражались усилением процессов фибриноидного превращения симпластотрофобласта, что сопровождалось склеиванием нескольких ворсин хориона, мелкоочаговыми ишемическими инфарктами, иногда с отложением солей кальция. По сравнению с плацентами группы женщин с физиологическим течением гестации ($n=22$), значительно снижены объем сосудистого русла, количество капилляров и их общая площадь в концевых ворсинах (рис.4). Отличительной особенностью плацент у родильниц с преэклампсией были дистрофические изменения ворсин хориона на фоне отека межворсинчатого пространства, которые выражены более ярко у женщин с тяжелой преэклампсией (рис. 5). Таким образом, среди патоморфологических признаков в плаценте у женщин с АМ выделяются четко взаимосвязанные между собой процессы, приводящие к деструкции плаценты. Характерными изменениями в плацентах при развитии осложнений беременности на фоне аденомиоза были гипоплазия плаценты, острые и хронические нарушения кровообращения, дистрофические и ишемические процессы.

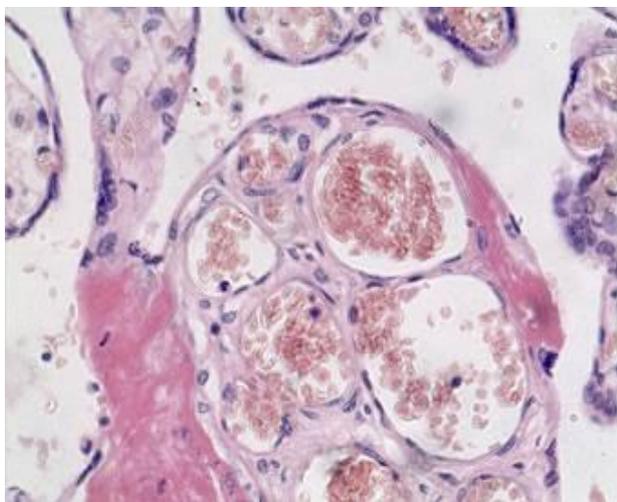


Рис. 5. Б-я, 29 лет, берем. III, 36 нед., ПД. Полнокровные сосудов ворсин хориона, фибриноидные массы (справа). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 100$

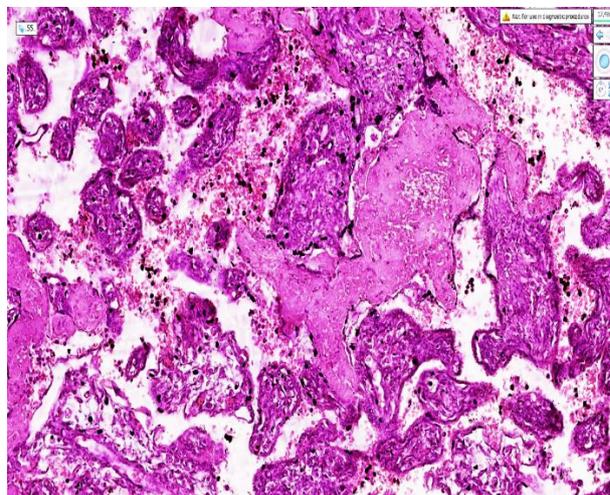


Рис. 6. Б-я., 27 года. Берем. I, 38 нед. Тяжелая преэклампсия. Ворсины хориона с выраженными некротическими изменениями. Окраска гематоксилином и эозином $\times 100$.

В пятой главе диссертации «**Определение значимости плацентарных предикторов в прогнозировании осложнений беременности у женщин с аденомиозом**» приводятся данные об особенностях изменений уровня

трофобластического β -1-гликопротеина у женщин с аденомиозом при акушерских и перинатальных осложнениях. Нами обследованы беременные основной группы (n=66), которые в зависимости от ведения разделены на подгруппы: 1 подгруппу составили 37 беременных с аденомиозом, получавших профилактику микронизированным прогестероном и ацетилсалициловой кислотой и 2 подгруппу – 29 беременных с аденомиозом, веденных традиционно. Группа сравнения - 42 беременные без аденомиоза.

При развитии угрозы преждевременных родов (УПР) у беременных с аденомиозом даже на фоне профилактики, концентрация ТБГ составила $25859,44 \pm 2,99$ нг/мл, что было ниже значений группы с физиологическим течением гестации в 2 раза. Тогда как при развитии УПР у беременных без профилактики осложнений уровень ТБГ резко снижался в 3,6 раза и составил $11016,65 \pm 3,57$ нг/мл. Установлена корреляционная обратная связь сильной силы ($r=-0,95$, $p=0,0034$) между уровнем ТБГ в 32-34 недели и клиническими симптомами прерывания беременности.

Несмотря на сохраняющую терапию, у 24,1% беременных основной группы с аденомиозом развились преждевременные роды и у 16,2% женщин с аденомиозом, получавших профилактику, что в 1,5 раза реже. Следовательно, по изменению уровня ТБГ у пациенток с угрозой преждевременных родов, можно судить об эффективности проводимой сохраняющей терапии, что подтверждается данными корреляционного анализа ($r=0,85$, $p=0,019$).

Исследование ТБГ во время родов показало резкое снижение его уровня, который составил в среднем $72698,7 \pm 6,3$ нг/мл, что было ниже значений до родов в 3,2 раза. Это можно объяснить преждевременной редукцией плаценты, наблюдаемой при преждевременных родах.

Таблица 5.

Изменение уровня трофобластического β -1-гликопротеина при развитии осложнений беременности (нг/мл, $M \pm m$)

Группы	13-21 недели	22-27 недели	28-34 недели
Беременные с физиологическим течением беременности (n=42)	$29\ 180,0 \pm 581,1$	$58\ 514,5 \pm 1636,1$	$233\ 242,8 \pm 1885,4$
С/п выкидыши (n=7)	$14\ 661,4 \pm 640,8^{***}$	-	-
Плацентарная дисфункция (n=21)	-	$32\ 850,5 \pm 962,8^{***}$	$114\ 906,2 \pm 2789,3^{***}$
Преэклампсия (n=18)	-	$28\ 448,3 \pm 1103,1^{***}$	$100\ 063,3 \pm 2131,2^{***}$
СОРП (n=3)	-	$30\ 500,0 \pm 1329,2^{***}$	$101\ 960,0 \pm 4087,1^{***}$
Преждевременные роды (n=13)	-	$11\ 034,6 \pm 854,2^{***}$	$66\ 172,7 \pm 3203,4^{***}$

Примечание: *- Имеется статистически достоверная разница по сравнению с группой физиологически беременных (***- $P < 0,001$).

Это в свою очередь позволит на основании изучения уровня ТБГ прогнозировать на доклинической стадии акушерские осложнения у женщин с аденомиозом.

Анализ прогностической значимости уровня ТБГ в развитии осложнений беременности показал, что по чувствительности метод определения ТБГ выше всего у женщин с преждевременными родами и плацентарной дисфункцией – 92,9% и 91,3%, соответственно. Затем при самопроизвольных выкидышах – 87,5%, преэклампсией и СОРП – 85,7% и 75,0%, соответственно. Специфичность метода составила 75,0% при самопроизвольных выкидышах, при ПД – 66,7%, при ПР, ПЭ и СОРП- 50,0%. При оценке прогностической точности прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных результатов наибольшее значение отмечено при ПД и ПР – 89,3 и 87,5%, соответственно. При самопроизвольных выкидышах и ПЭ – 83,3% и 82,6%, соответственно. Более низкие показатели прогностической точности были при СОРП – 66,7%. Вышеуказанные показатели обусловили прогностическую ценность положительного результата, коэффициент которого в группе с самопроизвольными выкидышами и ПД составил 2,33 и 1,87; а также при ПР - 1,67; в меньшей степени при СОРП и ПЭ – 1,35 и 1,0.

Из вышеуказанного вытекает, что на основании показателя ТБГ можно с высокой долей вероятности прогнозировать исход беременности в зависимости от уровня данного маркера. Эти показатели также дают возможность разработать тактику ведения беременности, то есть возможность не только прогнозировать преждевременное прерывание беременности, но и проводить целенаправленные лечебно-профилактические мероприятия по её пролонгированию.

На основании анализа результатов исследования женщин с аденомиозом, нами разработан алгоритм их ведения (рис.6), который состоит из нескольких этапов. **На I этапе** необходимы верификация АМ и проведение терапии диеногестосодержащими КОКами в дозе 2мг/сут в непрерывном режиме с эпигенетической терапией (индол-3 карбинол в дозе 200 мг/сут в течение года/либо до наступления беременности, если она наступила раньше). Через 6 месяцев необходимо проведение оценки эффективности терапии по ВАШ, УЗИ, доплерметрии. При нивелировании симптомов АМ планируется беременность.

На II этапе при наступлении беременности необходимо начать профилактику гестационных осложнений назначением микронизированного прогестерона в дозе 400 мг в день до 16 недели беременности и ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг в день в сроки с 12 до 36 неделю беременности. В динамике беременности необходимо определение уровня ТБГ и по его значениям прогнозировать физиологическое либо патологическое течение гестации. При значениях ТБГ ниже нормативных показателей (до 12 недели менее 16 500±15,9нг/мл, 13-22 недели–29 180,0±581,1нг/мл, 23-27 недели–58 514,5±10347,5нг/мл, 28-34 недели–233

242,7±11 924,6 нг/мл), в 2 раза прогнозируется риск развития самопроизвольного выкидыша и плацентарной дисфункции; в 2,3 раза –

Алгоритм ведения женщин с аденомиозом



Рис 7. Алгоритм ведения женщин с аденомиозом

преэклампсии и СОРП; в 5,3 раза - развития очень ранних и ранних преждевременных родов и в 3,6 раза – преждевременных родов ($p < 0,001$).

При этом возникает 3 варианта ответа:

- 1) нормальные показатели ТБГ и отсутствие клиники осложнения;
- 2) патологические показатели ТБГ без клинических симптомов осложнения;
- 3) патологические показатели ТБГ на фоне клиники гестационного осложнения.

При нормальных значениях ТБГ и отсутствие клиники необходимо профилактику возможного осложнения до нормализации показателей ТБГ. При патологических значениях ТБГ и развития клиники гестационного осложнения – ведение беременной согласно Национальному протоколу для развившегося осложнения беременности.

динамическое наблюдение за беременной с АМ с определением ТБГ. При патологически значениях ТБГ и отсутствие клиники необходимо начать профилактику возможного осложнения до нормализации показателей ТБГ. При патологических значениях ТБГ и развития клиники гестационного осложнения – ведение беременной согласно Национальному протоколу для развившегося осложнения беременности.

ВЫВОДЫ

1. Частота акушерских и перинатальных осложнений при аденомиозе составила 62,1% и наиболее частыми были самопроизвольные выкидыши (23,3%), плацентарная дисфункция (31,1%), гипертензивные нарушения (27,2%), преждевременные роды (24,3%), предлежание плаценты (7,8%), перинатальные потери (29,1%), а также послеродовые кровотечения (12,6%), субинволюция матки (24,3%).

2. Шансы и относительный риск развития акушерских осложнений высокие у женщин с аденомиозом, структуру которых составили: самопроизвольные выкидыши (OR=2,8; RR=2,4), очень ранние и ранние преждевременные роды (OR=17,5; RR=15,6), преждевременные роды (OR=2,6; RR=2,2), плацентарная дисфункция (OR=2,9; RR=2,4), гипертензивные нарушения (OR=3,1; RR=2,5); СОРП (OR=5,7; RR=5,6), предлежание плаценты (OR=3,1; RR=2,7) и аномальное прикрепление плаценты (OR=4,0; RR=3,5), а также кровотечения в послеродовом периоде (OR=2,2; RR=2,1) и субинволюция матки (OR=2,4; RR=2,0).

3. Выявлена прямая корреляционная связь уровня трофобластического β -1-гликопротеина в сыворотке крови беременных и развития осложнения гестации у женщин с аденомиозом. При значениях трофобластического β -1-гликопротеина ниже нормативных показателей в соответствующие сроки (13-22 недели – $29\ 180,0 \pm 581,1$ нг/мл, 23-24 недели – $58\ 514,5 \pm 10347,5$ нг/мл, 32-33 недели – $233\ 242,7 \pm 11924,6$ нг/мл), в 2 раза прогнозируется риск развития самопроизвольного выкидыша и плацентарной дисфункции; в 2,3 раза – преэклампсии и СОРП; в 5,3 раза - развития очень

ранних и ранних преждевременных родов и в 3,6 раза – преждевременных родов ($p < 0,001$). Предлагаемый способ дает вероятность правильного прогноза во 2 триместре - 90%, в третьем триместре - до 95,5% случаев. С высокой долей вероятности можно прогнозировать исход беременности в зависимости от уровня трофобластического β -1-гликопротеина, что дает возможность определить тактику ведения беременности.

4. Среди патоморфологических признаков осложнений беременности у женщин с аденомиозом выделяются чётко взаимосвязанные между собой процессы, приводящие к деструкции плаценты. Характерными изменениями в плацентах при развитии осложнений беременности на фоне аденомиоза были гипоплазия плаценты, острые и хронические нарушения кровообращения, дистрофические и ишемические процессы, а также краевое прикрепление пуповины в сочетании с ложными узлами пупочного канатика.

5. Комплексная предгравидарная подготовка с эпигенетической терапией благодаря нивелированию очагов аденомиоза и доклиническое прогнозирование и профилактика осложненного течения беременности снизили частоту осложнений беременности и родов ($\chi^2=6,37$; $P < 0,05$), частоту преждевременных родов в 3 раза ($\chi^2=3,52$; $P < 0,02$) и перинатальных потерь плода более, чем в 3 раза ($\chi^2=3,69$; $P < 0,05$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

MADOLIMOVA NAMUNAKHAN KHASANBOY KIZI

**PREDICTION AND PREVENTION OF THE PATHOLOGICAL COURSE
OF PREGNANCY AND DELIVERY IN VARIOUS FORMS OF
ENDOMETRIOSIS**

14.00.01 - Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT – 2025

The theme of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences was registered by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for № B2022.2. PhD/TIB2610.

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) and is posted on the web page of the Scientific Council (www.tashpmi.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:

Saidjalilova Dilnoza Djavdatovna
doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Zufarova Shakhnoza Alimdjanovna
doctor of medical sciences, professor

Irgasheva Sevara Utkurovna
doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Tashkent state dental institute

The dissertation will be defended on «__» _____ 2025 at ____ hours at a meeting of the Scientific Council for awarding DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, house 223. Tel/Fax: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz)

The dissertation can be found in the information resource center of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under №_____). Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, house 223. Tel/Fax: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Abstract of the dissertation was distributed on «__» _____ 2025 y.
(Registry report №_____ dated «_____» _____ 2025 y.)

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council for the
Awarding of Academic Degrees,
Doctor of medical sciences, Professor

T.A. Nabiev

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

K.N. Khaitov

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research was to determine the pathogenetic role of adenomyosis in the development of obstetric and perinatal complications for the development of a method for pre-gravid preparation and prediction of complications during gestation.

The object of the research:

to evaluate the frequency and structure of obstetric and perinatal complications in women with adenomyosis;

to determine the chances and risks of developing obstetric and perinatal complications in women with adenomyosis, on the basis of which to develop a prognostic criterion for assessing an unfavorable pregnancy outcome;

to evaluate changes in the level of trophoblastic b-glycoprotein in the blood of women with adenomyosis during the development of various obstetric and perinatal complications at different stages of gestation and to determine its prognostic significance (sensitivity, specificity, positive and negative prognostic values);

to determine the characteristics of morphological changes in the placenta and assess their relationship with the development of obstetric and perinatal complications in women with adenomyosis;

to develop a pre-pregnancy preparation program based on a comprehensive assessment of the factors determining the course of pregnancy in patients with adenomyosis and to develop a method for predicting obstetric and perinatal complications.

The scientific novelty of the dissertation research is as follows:

it has been proven that a high frequency (62.1%) of obstetric and perinatal complications in adenomyosis the structure of which consisted of spontaneous abortions (OR = 2.8; RR = 2.4), very early and early premature births (OR = 17.5; RR = 15.6), placental dysfunction (OR = 2.9; RR = 2.4), hypertensive disorders (OR = 3.1; RR = 2.5); fetal growth restriction syndrome (OR = 5.7; RR = 5.6), placenta previa (OR = 3.1; RR = 2.7) and abnormal placental attachment (OR = 4.0; RR = 3.5), as well as postpartum bleeding (OR = 2.2; RR = 2.1) and uterine subinvolution (OR = 2.4; RR = 2.0);

it has been proven that a greater reduction in focus of adenomyosis and an increase in the frequency of pregnancy by 1.8 times (64.1%) with a favorable course ($\chi^2=6.37$; $P<0.05$) with complex therapy of dienogest-containing COCs with an epigenetic mechanism of action with the drug indole-3-carbinol;

it has been proven that a relationship between the level of trophoblastic β -1-glycoprotein in the blood serum of pregnant women and the development of gestational complications in adenomyosis, a significant decrease in trophoblastic β -1-glycoprotein relative to control values (up to 12 weeks - below $16,500\pm 159.5$ ng/ml, 13-22 weeks - $29,180.0\pm 581.1$ ng/ml, 23-27 weeks - $58,514.5\pm 1636.1$ ng/ml, 28-34 weeks - $233,242.8\pm 1885.4$ ng/ml) by 2 times - with spontaneous abortions and placental dysfunction, 2.3 times - with preeclampsia and fetal growth restriction syndrome; 5.3 times - with the development of very early and early premature birth and 3.6 times - premature birth ($p<0,001$);

it has been proven that the management of women with adenomyosis, including complex therapy of the pathology with a dienogest-containing combined oral contraceptive and a drug with an epigenetic mechanism (Indol 3-carbinol) of action, as well as the prediction and prevention of obstetric and perinatal complications, reduces the frequency of complications during pregnancy and childbirth ($\chi^2=6,37$; $p<0,05$), the frequency of premature births by 3 times ($\chi^2=3,52$; $p<0,02$) and reproductive losses of the fetus by 3.5 times ($\chi^2=3,69$; $p<0,05$).

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results of studying the features of pregnancy in women with adenomyosis, by means of general clinical, anamnestic, instrumental, biochemical, morphological and improvement of the pathogenetically substantiated method of treatment:

the first scientific novelty: a high frequency of obstetric and perinatal complications in adenomyosis (62.1%), high rates of chance and risk of developing complicated gestation in adenomyosis, which are included in the content of the methodological recommendation “Method of managing women with adenomyosis: pregravid preparation, prediction and prevention of pregnancy complications”, approved by the Coordination and Expert Council of the Tashkent Medical Academy 06-24/341-t dated June 21, 2024. This proposal was introduced into the practice of the Republican Perinatal Center by order No. 141 dated July 2, 2024 and the 8th Maternity Complex of Tashkent by order No. 245 dated June 27, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 07/59 dated October 22, 2024). **Social efficiency:** inclusion of women with adenomyosis in the high-risk group for the development of complicated gestation and implementation of appropriate prevention leads to a favorable course of pregnancy, a reduction in pregnancy complications and an increase in the efficiency of the proposed management algorithm. **Economic efficiency:** as a result of including women with adenomyosis in the high-risk group for the development of pregnancy complications, their prevention led to a favorable course of gestation and a reduction in funds in the amount of 7,846,333 soums for 37 studies and costs for inpatient treatment and nutrition of 37 patients in the amount of 29,458,000 soums. **Conclusion:** as a result of including women with adenomyosis in the high-risk group for the development of pregnancy complications, their prevention led to a favorable course of gestation and to a reduction in funds in the amount of 200,000 soums per 1 study and the costs of inpatient treatment and nutrition for 1 patient in the amount of 796,162 soums;

the second scientific novelty: the effectiveness of epigenetic therapy with indole-3-carbinol in combination with dienogest-containing combined oral contraceptives in eliminating foci of adenomyosis and the absence of its relapses has been proven, and are included in the content of the methodological recommendation “Method of managing women with adenomyosis: pre-gravid preparation, prediction and prevention of pregnancy complications”, approved by the Coordination and Expert Council of the Tashkent Medical Academy 06-24/341-t dated June 21, 2024. This proposal was introduced into the practice of the Republican Perinatal Center by order No. 141 dated July 2, 2024 and the 8th

Maternity Complex of Tashkent by order No. 245 dated June 27, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 07/59 dated October 22, 2024). **Social efficiency:** untimely diagnosis of adenomyosis or inadequate/short-term therapy leads to a high frequency of relapses, and optimization of therapy for adenomyosis with pre-gravid preparation led to an increase in the frequency of pregnancy, a decrease in subsequent pregnancy complications and an increase in the effectiveness of the proposed management algorithm. **Economic efficiency:** as a result of complex therapy of adenomyosis with the inclusion of epigenetic therapy, there was a greater reduction in the foci of adenomyosis, a decrease in the frequency of relapse of the pathology and an increase in the frequency of pregnancy by 1.8 times, which made it possible to reduce the costs of 21 patients with infertility due to adenomyosis for reproductive technologies by 409,500,000 soums. **Conclusion:** as a result of complex therapy of adenomyosis with the inclusion of epigenetic therapy, there was a greater reduction in the foci of adenomyosis, a decrease in the frequency of relapse of the pathology and an increase in the frequency of pregnancy by 1.8 times, which made it possible to reduce the costs per patient with infertility due to adenomyosis for reproductive technologies by 19,500,000 soums;

the third scientific novelty: the prognostic significance of trophoblastic β -glycoprotein in the development of obstetric and perinatal complications in women with adenomyosis and the effectiveness of the proposed prevention of pregnancy complications have been proven, which are included in the content of the methodological recommendation “Method of managing women with adenomyosis: pre-gravid preparation, prediction and prevention of pregnancy complications”, approved by the Coordination and Expert Council of the Tashkent Medical Academy 06-24/341-t dated June 21, 2024. This proposal was introduced into the practice of the Republican Perinatal Center by order No. 141 dated July 2, 2024 and the 8th Maternity Complex of Tashkent by order No. 245 dated June 27, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 07/59 dated October 22, 2024). **Social efficiency:** predicting the course of pregnancy depending on the level of trophoblastic β -1-glycoprotein made it possible to determine the tactics of pregnancy management and prevent possible complications of pregnancy, which made it possible to reduce the frequency of gestational complications associated with adenomyosis by more than 2 times. **Economic efficiency:** as a result of early prediction of pregnancy complications in women with adenomyosis and implementation of appropriate preventive measures, it led to a reduction in the number of days of inpatient treatment and a reduction in the costs of 37 patients for budget funds in the amount of 29,458,000 soums. **Conclusion:** as a result of early prediction of pregnancy complications in women with adenomyosis and implementation of appropriate preventive measures, it led to a reduction in the number of days of inpatient treatment and a reduction in costs per patient for food budget funds in the amount of 796,162 soums;

fourth scientific novelty: it has been proven that complex therapy of adenomyosis, including dienogest-containing combined oral contraceptives and

epigenetic therapy with indole-3-carbinol with a large reduction in foci of adenomyosis, as well as the prediction of obstetric and perinatal complications and their prevention, led to a decrease in the frequency of pregnancy complications, including the frequency of premature births and reproductive losses are included in the content of the methodological recommendation “Method of managing women with adenomyosis: pre-gravid preparation, prediction and prevention of pregnancy complications”, approved by the Coordination and Expert Council of the Tashkent Medical Academy 06-24/341-t dated June 21, 2024. This proposal was introduced into the practice of the Republican Perinatal Center by order No. 141 dated July 2, 2024 and the 8th Maternity Complex of Tashkent by order No. 245 dated June 27, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 07/59 dated October 22, 2024). **Social efficiency:** complex therapy of adenomyosis with the inclusion of epigenetic therapy, development of a method for predicting and improving measures for the prevention of obstetric and perinatal complications leads to a reduction in premature births and reproductive losses. **Economic efficiency:** as a result of complex therapy of adenomyosis with the inclusion of epigenetics, early prediction of complicated pregnancy and their prevention led to a reduction in the average days of inpatient treatment and the cost of food from budget funds for 66 patients in the amount of 29,458,000 soums. **Conclusion:** as a result of complex therapy of adenomyosis with the inclusion of epigenetic, early prediction of pregnancy complications and their prevention led to a decrease in the frequency of premature births and reproductive losses, a reduction in the average days of inpatient treatment and the cost of food from budget funds per patient in the amount of 446,330 soums.

Approbation of research results. The research results were reported and discussed at 3 republican scientific and practical conferences.

Publication of research results. On the topic of the dissertation, 20 scientific papers were published: of which 6 scientific articles, including 2 foreign journals and 4 republican journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of the dissertation.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation work consists of an introduction, four chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Аюпова Д.А. Influence of endometriosis in course of pregnancy and childbirth // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 8 (46)2022. С.74-78 (14.00.00, №22).
2. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Аюпова Д.А., Ходжаева Д.Н. Особенности течения беременности и родов у пациенток на фоне эндометриоза// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья, № 3-4. 2022, С. 48-49 (14.00.00. №14).
3. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Аюпова Д.А. Роль эндометриоза в развитии осложненного течения беременности и родов// Тиббиётда янги кун, 4(54),2023йил, С. 318- 321(14.00.00, №22).
4. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Аюпова Д.А. Adenomiozi mavjud ayollarda homiladorlik va tug'ruq asoratlari harakteristikasi// «Биомедицина ва амалиёт журнали, 8том, 5сон, С. 20-26 (14.00.00, №24).
5. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х. Adenomyosis and perinatal complications, their prognosis and prevention// American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(11): 2701-2706 DOI: 10.5923/j.ajmms.20241411.04 (14.00.00 №2).
6. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х. Risk Factors for the Development, Prediction and Prevention of Gestational and Perinatal Complications Due to Adenomyosis//American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(11): 2767-2770 DOI: 10.5923/j.ajmms.20241411.20 (14.00.00 №2).

II қисм (II часть; II part)

7. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Саидмуродова Течение беременности и исход родов при эндометриозе и аденомиозе// Гинекологиянинг долзарб муаммолари, Халқаро илмий-амалий конференция, 2022 йил, С. 217-221.
8. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Аюпова Д.А., Ходжаева Д.Н. The Role of Endometriosis in the Development of Complicated Pregnancy and Delivery // Texas Journal of Medical science 2023, С.4-5 (Impact factor 7,9 ISSN:2770-2936).
9. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Саидмуродова М.С. Predicting of the complication of pregnancy and delivery in women with adenomyosis// VII International Scientific and Practical Conference, February 26-28, 2024 in Oslo, Norway С. 186-191.

10. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Саидмуродова М.С. Pregnancy and delivery management in women with adenomyosis and prevention of gestational complications// American journal of Pediatric Medicine and health science, N2, 2024 с.284-291 (Impact factor 5,2 ISSN:2993-2149).

11. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х. Метод ведения женщин с аденомиозом: предгравидарная подготовка, прогнозирование и профилактика осложнений беременности//Услужий тавсиянома, 2024 йил, 2,25 босма табағи.

12. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Аюпова Д.А. Аденомиоз и неблагоприятные исходы// “Modern methods of diagnosis and treatment of gynecologic diseases”, 2022 йил, Андижон, с.88.

13. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Аюпова Д.А. Impact of adenomyosis to pregnancy and perinatal outcomes// Гинекологиянинг долзарб муаммолари, илмий-амалий конференция, 2022 йил, с. 221-222.

14. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Аюпова Д.А., Осложнения беременности и родов у пациенток с эндометриозом//XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине, Москва, 2023, с. 191-192.

15. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Саидмуродова М.С. Патологическое течение беременности и родов у женщин с эндометриозом// VII International Scientific and Practical Conference, February 26-28, 2024 in Oslo, Norway С. 213-214.

16. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х. Характеристика течения беременности и родов у женщин с аденомиозом// “Учинчи ренессанс ёш олимлари: замонавий вазифалар, инновация ва истиқбол” Тошкент иқтисодий ва педагогика институти, 15 май, 2024, Тошкент, с. 396-398.

17. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Аюпова Д.А. Adenomiozi mavjud ayollarda homiladorlik asoratlari va ularni oldini olish //“Гинекология ва репродуктологияда эндоскопик хирургия халқаро тажриба ва ривожланиш истиқболлари” халқаро илмий-амалий анжумани, Тошкент, 2024, с. 151-152.

18. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х., Аюпова Д.А. Роль в развитии преждевременных родов у женщин с аденомиозом и уровнем трофобластического β -1-гликопротеина//“Гинекология ва репродуктологияда эндоскопик хирургия халқаро тажриба ва ривожланиш истиқболлари”, Тошкент, 2024, с. 153-154.

19. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х.//Complications of pregnancy in the background adenomyosis and their prediction//Only English “Advances in medical research and practice conference” 2024, Tashkent, p.104.

20. Саиджалилова Д.Д., Мадолимова Н.Х. Эндометриознинг турли шаклларида ҳомиладорлик ва туғруқ патологик кечишини прогнозлаш ва олдини олиш усуллари//Электрон ҳисоблаш машиналари учун яратилган

дастурнинг расмий рўйхатдан ўтказилганлиги тўғрисидаги гувоҳнома № DGU 32901, 14.01.2024.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририясида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 00.05.2025 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 4 Адади 100. Буюртма № 149

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**