

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**МУРАТОВА НИГОРА ДЖУРАЕВНА**

**РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА БАЧАДОН  
МИОМАСИНИНГ ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИНИ  
ТАНЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ**

**14.00.01 – акушерлик ва гинекология  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ– 2016**

**Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral dissertation**

Муратова Нигора Джураевна Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомасининг даволаш тактикасини танлашга замонавий ёндашув.....	3
Муратова Нигора Джураевна Современные подходы к выбору тактики лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста.....	29
Muratova Nigora Djuraevna Modern approaches to the choice of the strategy of treatment of uterine myomas in women of reproductive age.....	55
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	79

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**Муратова Нигора Джураевна**

**РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА БАЧАДОН  
МИОМАСИНИНГ ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИНИ  
ТАНЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ**

**14.00.01 – акушерлик ва гинекология  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ– 2016**

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий Аттестация Комиссиясида 30.09.2014/Б2014.3-4.Тиб10 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.  
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва “Ziyonet” Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий  
маслаҳатчи:**

**Зуфарова Шахноза Алимджановна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий  
оппонентлар:**

**Леваков Сергей Александрович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Пахомова Жанна Евгеньевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Арипова Тамарахон Уктамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи  
ташқилот:**

Федерал Давлат бюджет муассасаси «Академик  
В.И.Кулаков номли акушерлик, гинекология ва  
перинатология илмий маркази» (РФ)

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.18.01 рақамли Илмий кенгашнинг «\_\_\_»\_\_\_\_\_2016 й. соат \_\_\_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223- уй.Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Докторлик диссертацияси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган), (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй.Тел./факс: +99871-262-33-14).

Диссертация автореферати 2016 йил «\_\_\_»\_\_\_\_\_куни тарқатилди.  
(2016 йил \_\_\_\_\_даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В.Алимов**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**Э.А. Шамансурова**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

**Д.К. Нажмутдинова**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

## **КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда бутун жаҳонда бачадон миомаси аёллар репродуктив тизими аъзоларининг кенг тарқалган хавфсиз ўсмалари қаторига киради ва айти пайтда у 15–20% аёлларда кузатилади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, сўнгги ўн йилликда бачадон миомасининг аниқланиш ҳолларининг кўпайиб бораётганлиги, жумладан репродуктив ёшдаги аёлларда тез-тез содир бўлиши қайд этилмоқда.

Мустақиллик йилларида соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш жараёнида оналик ва болалиқни муҳофаза қилишга давлат сиёсати даражасида катта эътибор берилмоқда. Мамлакатимизда аҳолининг профилактик тадбирлар билан кенг қамраб олиниши репродуктив тизими патологиясини, жумладан бачадон миомасини ўз вақтида аниқлаш имкониятини бермоқда.

Жаҳонда бачадон этиологияси ва патогенезини ўрганишга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқот ишларининг олиб борилишига қарамай, айти пайтда кўплаб саволлар очик қолиб ўз ечимини кутмоқда. Миоманинг ривожланишида гормонларнинг аҳамияти ва иштироки хусусида турли хил, жумладан қарама-қарши фикрлар ҳам мавжуд. Иммуногистокимёвий тадқиқотларнинг кўрсатишича, эстрогенли ва прогестеронли рецепторларнинг таркиби миомада миометрий соғлом тўқимасига нисбатан баланд, лекин соғлом бачадон эндометриясига қараганда паст бўлади. Аксарият тадқиқотчилар ёш аёлларда миоманинг ривожланишини инфекцияларнинг таъсири билан боғлашмоқда (бачадон ичи контрацептивлари, абортлар, яллиғланишлар, жинсий йўл билан ўтадиган инфекциялар). Сўнгги йилларда миоманинг ривожланишида иммун тизимига муҳим ўрин берилмоқда, жумладан, миоманинг пайдо бўлишида ўсиш омилларининг ва генетик мойилликнинг аҳамияти ўрганилмоқда. Бачадон миомаси асоратларидан келиб чиқувчи, учдан бир ҳолларда ёш аёлларда учрайдиган бепуштликнинг ривожланиши тадқиқотларни давом эттиришни тақозо этмоқда. Ушбу омилларнинг таъсир даражаси ва ролининг етарлича ўрганилмаганлиги, репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомаси шаклланиши, тугунларни юқори пролифератив фаоллиги ва рецидивлашуви эҳтимоллиги мазкур муаммонинг долзарблигини белгилайди. Юқори аниқлаш имкониятига эга ультратовуш ускуналарининг пайдо бўлиши миомани илк ривожланиш даврида аниқлаш, тугунлар қон оқимини белгилаб, уларни пролифератив фаоллиги даражасини баҳолаш имкониятини берди.

Илмий тадқиқотларнинг долзарб йўналишларига бачадон миомасини даволаш масалалари ҳам киради. Амалиётда ГнРГ (а-ГНРГ) агонистлари ва прогестерон рецепторлари селектив модуляторлари (ПРСМ) каби препаратлардан фойдаланган ҳолда бачадон миомаси бугунги кунда кўпинча консерватив йўл билан даволанмоқда. Паст самарадорлик, даволашнинг тўғри келмаслигини кўрсатувчи белгиларнинг мавжудлиги консерватив даволашнинг камчилиги ҳисобланади ва кўпинча гормонотерапия

Ўтказилгандан сўнг миоманинг қайталаниши, айниқса, репродуктив ёшдаги аёлларда қайд этилади. Бу дифференциалланган, индивидуаллаштирилган даволашни ишлаб чиқиш заруриятига далолат беради. Бачадон миомасини эрта ташхислаш, замонавий хирургик усулларни қўллаш, профилактика ва реабилитация чора-тадбирларини янада такомиллаштириш ва репродуктив фаолиятни сақлаб қолиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2009 йил 13 апрелдаги ПҚ-1096-сон «Она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш, соғлом авлодни шакллантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ҳамда 2014 йил 1 августдаги ПҚ-2221-сон «2014–2018 йилларда Ўзбекистонда аҳолининг репродуктив саломатлигини янада мустаҳкамлаш, оналар, болалар ва ўсмирлар соғлигини муҳофаза қилиш борасидаги Давлат дастури тўғрисида»ги Қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ДИТД-10 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитациясининг янги технологияларини ишлаб чиқиш» лойиҳасига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.** Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомасининг даволаш тактикасини танлашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: Universität Heidelberg, Universitätmedizin Berlin Charite (Германия)<sup>1</sup>; Cliniques Universitaires Saint-Luc Catholic University of Louvain (Бельгия); Clinica Ginecologica EL Centro de Estudios de Obstetricia y Ginecologia Asociado, Lugo (Испания)<sup>2</sup>; Hopital St. Antoin, Assistance Publique-Hopitaux de Paris and University Paris (Франция); Medical University (Австрия), Clinica Ostetrica e Ginecologica (Италия)<sup>3</sup>; MDSL International ва OsterMed, Birmingham (Бирлашган Қироллик); Prywatna Klinika Polozniczo-Ginecologiczna, Bialystok (Польша); академик В.И.Кулаков номидаги Акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази, Д.О.Отто номидаги акушерлик ва гинекология илмий-тадқиқот маркази (Россия) ва Тошкент педиатрия тиббиёт институти (Ўзбекистон) томонидан олиб борилмоқда.

<sup>1</sup> Ulipristal Acetate for Symptomatic Uterine Fibroids and Myoma-Related Hypermenorrhea / Rabe T., Ahrendt H.J., Albring C., Bitzer J. et al. // Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF). J Reprod Med Endocrinol 2013; 10: Sonderheft 1: 82-101;

<sup>2</sup> Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery (PEARL I) / Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. // N Engl J Med 2012; 366: 5:409-420;

<sup>3</sup> Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II) / Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F. et al. // N Engl J Med 2012; 366: 5:421-432;

Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомасининг даволаш тактикасини танлашга замонавий ёндашувга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, куйидаги илмий натижалар олинган: иммун тизими дисфункцияси хусусияти ва унинг пролифератив жараёнлар ривожланишидаги ўрни аниқланган<sup>1</sup> (Department of Public Health Sciences, Henry Ford Hospital, США); цитокинлар, апоптоз кўрсаткичларининг миома патогенезидаги иштироки аниқланган<sup>2</sup> (Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, АҚШ); Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Хитой<sup>3</sup>; миома ривожланишида ўсиш омилларининг аҳамияти аниқланган<sup>4</sup> (Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine, Япония); бир турдаги хужайралар учун юқори митоген ўсиш омили бошқа турдаги хужайраларга ингибитор сифатида таъсир қилиши ҳамда миоманинг пролифератив фаоллигини тавсифловчи омиллар аёлларни даволаш ва репродуктив функциясини тиклаш имконини бериши кўрсатилган<sup>5</sup> (Dipartimento di Science Ostetrico-Ginecologiche, Urologiche e Medicina della Riproduzione, Universita degli Studi di Napoli Federico II, Италия; Москва давлат тиббиёт-стоматология университети<sup>6</sup>; академик И.П.Павлов номидаги Давлат тиббиёт университети, СПб, Россия; Society for Research into Infertility, Brussels, Бельгия<sup>7</sup>; ObsEva S.A.Geneva, Швейцария).

Дунёда бачадон миомасини ташхислаш усулларини такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, куйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: иммун тизими кўрсаткичларининг ҳолати, миоманинг келиб чиқишида генлар полиморфизмининг аҳамияти; аёлларда бачадон миомасини эрта ташхислаш ва даволаш масалалари; миоматоз тугунлар турларини аниқлаш; ташхислашнинг замонавий маълумотли дастурлари; даволашнинг консерватив усуллари; кам инвазив аъзони сақловчи тезкор даволаш усулларини яратиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги пайтда асосий илмий тадқиқотлар бачадон миомасининг пайдо бўлиши ва уни самарали даволаш усулларни ўрганишга қаратилган. Масалан, россиялик олимлар Чухловин А.Б., ва бошқа ҳаммуалифлар бачадон миомасининг ривожланишида

---

<sup>1</sup> Wegienka G. Are uterine leiomyoma a consequence of a chronically inflammatory immune system? // Med Hypotheses. 2012 Aug;79(2):226-31;

<sup>2</sup> Nair S, Al-Hendy A. Adipocytes enhance the proliferation of human leiomyoma cells via TNF- $\alpha$  proinflammatory cytokine // Reprod Sci. 2011 Dec;18(12):1186-1192;

<sup>3</sup> Involvement of Bcl-2, Src, and ER $\alpha$  in gossypol-mediated growth inhibition and apoptosis in human uterine leiomyoma and myometrial cells / Zhu Y., Xie S.W., Zhang J.F., Zhang T.T. et al. // Acta Pharmacol. Sin. - 2010. - Vol. 31, №12. - P.1593-1603;

<sup>4</sup> Interleukin-10 attenuates TNF-alpha-induced interleukin-6 production in endometriotic stromal cells. Tagashira Y, Taniguchi F, Harada T, Ikeda A, Watanabe A, Terakawa N. Fertil Steril. 2009 May; 91(5 Suppl);

<sup>5</sup> Preoperative treatment of uterine leiomyomas: clinical findings and expression of transforming growth factor-beta3 and connective tissue growth factor. / De Falco M, Staibano S, D'Armiento FP, Mascolo M. Et al. //Am. J Soc Gynecol Investig. 2006 May;13(4):297-303;

<sup>6</sup> Адамьян Л.В., Сонова М.М., Шамугия Н.М. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки. (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2014. - №4. - С.34-38;

<sup>7</sup> Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? Fertility and Sterility. 102:3 2014 Sep P.640-8.

иммунологик ва генетик омиллар ўрнини ўрганишган. Адамян Л.В. ва бошқа ҳаммуалифлар (Россия) миоманинг пайдо бўлишида ўсиш омиллари, ангиогенез хусусияти ўринларини аниқлаштириб, миомани даволашда прогестерон рецепторларнинг селектив модуляторлар самарадорлигини кўрсатиб беришди. Chang C.C. ва бошқа ҳаммуалифлар (Тайвань), Park D.W., Yang K.M. (Жанубий Корея) и Nair S. (АҚШ) ва бошқа ҳаммуалифлар неоваскуляризация (VEGF) жараёнини белгиловчи ва  $\beta 2$  (TGF- $\beta 2$ ) ўсиш омиллини трансформацияловчи, шунингдек пролиферация ва апоптоз жараёнларини акс эттирувчи томирлар эндотелийсининг ўсиш омилли бачадон миомаси ривожланиши ва пролифератив фаоллиги маркерлари эканлигини исботлашди. Donnez J.(Бельгия), Kazem Nouri (Австрия), Barlow D.H. (Шотландия) бачадон миомасини даволашда ва миомэктомиядан олдин операцияга тайёрлаш учун прогестерон рецепторларнинг селектив модуляторлар самарадорлигини кўрсатиб беришди. Каримов А.Х., Ахмедова Г.А. томонидан бачадон миомаси ҳолатида бачадон ва тухумдон артерияларидаги қон оқими ўрганилган бўлиб, бу тадқиқотлар миома асоратларининг ривожланиш ҳавфини аниқлашга имконият берган. Каримов З.Д. ва бошқа ҳаммуалифлар томонидан аёлларда фертиликни тиклашда миомэктомианинг самарадорлигини исботлашди.

Бачадон миомаси патогенези, уни ташхислаш ва даволаш муаммосининг жаҳон миқёсида тадқиқ этилаётганига қарамай, бугунги кунда янада чуқур ўрганишни тақозо этадиган кўплаб ҳал қилинмаган масалалар ва муаммолар мавжуд. Бачадон миомаси мавжуд беморларни текшириш билан бир қаторда миоматоз тугунлар турини аниқлаш стандартлари ишлаб чиқилмаган.

Аъзони сақловчи консерватив даволаш, шунингдек реабилитацион даволаш ҳамда ўзининг репродуктив функциясини адо эта олмаган репродуктив ёшдаги аёлларнинг фертиллигини тиклаш усуллари стандартлаштирилмаган. Бунинг барчаси бачадон миомасини даволашда янгича ёндашувни ишлаб чиқиш учун информатив усуллардан фойдаланган ҳолда янги тадқиқотлар олиб бориш зарурлигидан далолат беради, бу эса илгари сурилган муаммонинг долзарблиги ва устуворлигини белгилаб беради.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг 01980006703 «Болаларда туғма ва орттирилган касалликларни диагностикаси, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштириш» мавзуси доирасида бажарилган ва олинган натижалар «Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомасини ташхислаш ва аъзони сақлаб қолувчи даволашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш» АДСС-15.26.11 (2015-2017 йй.) лойиҳаси дастурига асос қилиб олинди.

**Тадқиқотнинг мақсади** миоматоз тугунлар ҳар хил турларининг ривожланишида бошқарувчан иммун механизмлар кўрсаткичларини уларнинг пролифератив фаоллигига боғлиқ ҳолда аниқлаш ва репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомасини аъзони сақловчи дифференциал

даволаш ҳамда асоратлар профилактикаси тактикасини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

репродуктив ёшдаги аёлларда миома турлари ва ўсиш тавсифини, оператив аралашувлар частотаси ва турларини ретроспектив ва проспектив таҳлил орқали ўрганиш;

даво тактикасини танлаш ва реабилитация жараёнини мониторинг қилиш учун динамикада доплерометрия йўли билан миоматоз тугун атрофи ва ичидаги қон оқими тавсифини аниқлаш;

томир архитектурасини анатомик хусусиятларини ҳамда олиб ташланган бачадон ва миоматоз тугунлар патоморфологиясини ёруғлик ва сканерловчи электрон микроскопия ёрдамида ўрганиш;

бачадон миомаси ривожланишида иммун тизимининг роли ва унинг ўзгаришлари тавсифини аниқлаш, беморларда даволашдан олдин ва кейин пролиферация хавфини аниқлаш учун маркерлар таклиф этиш;

in vitro миома хужайраларига TGF- $\beta$ 2нинг цитотоксик самарасини тадқиқ этиш;

бачадон миомали беморларни текшириш дастурини ишлаб чиқиш ва жорий этиш ҳамда унинг самарадорлигини аниқлаш, таклиф этилган маркерларнинг прогнозлашдаги аҳамияти, сезгирлиги ва ўзига хослигини аниқлаш, клиник-лаборатория кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлигини уларнинг самарадорлигини баҳолаш учун корреляцион таҳлил қилиш;

бачадон миомали аёлларда тугуннинг турига қараб хомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги даврнинг кечиш хусусиятларини аниқлаш;

бачадон миомасида репродуктив функцияни тиклашга оид таклиф этилган аъзони сақловчи дифференциалланган комплекс даволаш самарадорлигини аниқлаш;

миома рецидиви профилактикасида операциядан кейинги реабилитацион даволаш самарадорлигини аниқлаш.

**Тадқиқот объекти** сифатида бачадон миомаси аниқланган, текширув ва дифференциал даволашдан ўтган 350 нафар репродуктив ёшдаги аёллар олинди.

**Тадқиқот предмети** – иммун тизими асосий кўрсаткичларини аниқлаш учун вена қони ва қон зардоби, ультратовуш, доплерометрия, соноэластография тадқиқотлари маълумотлари, олиб ташланган бачадон макропрепаратидан олинган миометрий ва ўсиш омилини трансформацияловчи – диагностикаум (TGF- $\beta$ 2).

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда умумий клиник, функционал ультратовуш, иммунологик, биокимёвий, рентген-контраст, клиник-морфологик ва статистик усулларидан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгиллиги** қуйидагилардан иборат:

миоманинг пролифератив фаоллигига кўра яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар дисбаланси, эндотелиал ўсиш омили (VEGF) хусусиятлари аниқланган;

миоматоз жараён пролиферацияси хавфи, операциядан кейинги даврда

эса тугунларнинг рецидивни хавфи даражасини баҳолаш учун иммунологик маркерлар аниқланган;

миома ривожланишида трансформацияловчи TGF- $\beta$ 2 ўсиш омилининг цитотоксик ва проапоптотик таъсири дозага боғлиқлиги исботланган;

доплерометрияда миоматоз тугунлар қон билан таъминланиши даражаси тугун турини аниқлаш ва даволаш самарадорлигини мониторинг қилиш учун маркер ҳисобланиши исботланган;

илк марта миоматоз тугунлар турига, аёлнинг ёшига, репродуктив функцияси ҳолатига, миоманинг клиник белгилари бор-йўқлигига боғлиқ ҳолда бачадон миомасини дифференциалланган индивидуал даволаш усули таклиф қилинган, миома симптомсиз кечаётган ёш аёлларда анъанавий кузатиш тактикасига қараганда фаол даволаш тактикаси самаралироқ эканлиги исботланган;

бачадон миомали беморларда уларнинг репродуктив фаолиятини тиклаш учун агонистлар ( $\alpha$ -ГнРГ) ҳамда прогестерон рецепторларининг селектив модуляторларини қўллаган ҳолда аъзони сақловчи комплекс даволаш усули ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

бачадон миомаси аниқланган аёлларни даволашдан олдин миоматоз тугун турларини прогнозлаш мақсадида текшириш дастури ишлаб чиқилган ва тадбиқ этилган, репродуктив ёшдаги аёлларда миоматоз тугунлар турини аниқлаш ҳамда бачадон миомасини комплекс даволаш учун дифференциалланган ёндашувни белгилаш мақсадида апоптоз, пролиферация ва ангиогенез маркерлари таклиф этилган;

бачадон миомаси бор беморларни текшириш ва даволаш дастурининг самарадорлиги аниқланган, ушбу дастур бачадон миомали беморларда асоратлар ривожининг частотасини камайтирган, репродуктив функцияни тиклашга имкон берган, репродуктив аъзонинг йўқотилиш частотасини камайишига олиб келган ва аксинча, аъзони сақловчи консерватив даволаш самарадорлигини оширган;

тугунлар ҳолатини мониторинг қилиш билан бирга реабилитацион даволаш ишлаб чиқилган; миоманинг рецидивни эҳтимолини прогнозлаш учун маркерлар таклиф этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи умумклиник, иммунологик, ультратовуш, рентгенологик, морфологик усуллари билан тасдиқланади ва статистик тадқиқотлар ҳамда етарли даражадаги беморларнинг сони билан исботланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, унда репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомаси ривожланишининг муҳим патогенетик механизмлари ёритиб берилган. Бачадон миомаси ва унинг ҳар хил турлари ривожланишида иммун тизим фаолияти ва унинг ўзгаришлари роли муҳимлиги, жумладан, миома патогенезида яллиғланишга хос ва

яллиғланишга қарши цитокинлар дисбаланси ҳамда ўсиш омиллари иштироки кўрсатилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти беморларни даволашдан олдин миоматоз тугунлар турини аниқлаш ва аъзони асраб қолувчи кам инвазив даволашни олиб бориш учун УТТ ва доплерометрия текширув олиб бориш таклиф этилган, бу радикал операциялар частотасини камайтириш имконини берган. Миома тугунлари тури, аёлнинг ёши, унинг репродуктив функцияси, клиник белгиларнинг бор-йўқлигига кўра дифференциал даволаш таклиф этилган. Пролиферацияли миомаларда VEGF юқори миқдори ва миоматоз тугунларда қон оқими сифатининг кучайиши орасида, яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар орасида боғлиқлик аниқланган. Яллиғланишга хос цитокинлар, ўсиш омиллари миқдори кўпайиши ҳамда миома тугунида қон оқимининг кучайиши пролиферацияли миома эҳтимолидан далолат беради. Операциядан кейинги миоманинг рецидивини ва репродуктив аъзодан маҳрум бўлиш частотасини пасайтириш имконини яратувчи реабилитацияловчи даволаш таклиф этилган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомасининг даволаш тактикасини танлашга замонавий ёндашув юзасидан олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан: Фарғона вилояти перинатал маркази ва Андижон вилояти перинатал маркази гинекологик бўлимлари фаолиятига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 4 декабрдаги 8н-3/25-сон маълумотномаси). Текшириш алгоритмининг амалиётга жорий этилиши радикал операциялар частотасини 30% га камайтириш, 80% ҳолатда репродуктив аъзони сақлаш ва 36,4% ҳолатда фертиллиқни тиклаш имкониятларини яратди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Диссертация ишининг натижалари турли халқаро ва республика илмий-амалий анжуманларида: The World Congress on Building Consensus on Controversies in Gynecology, Infertility and Perinatology (Стамбул, 2013); 10<sup>th</sup> Congress on the European Society of Gynecology (Бруссель, 2013); 23<sup>rd</sup> European Congress of Obstetrics & Gynecology (Глазго, 2014); 16<sup>th</sup> World congress of human reproduction (Берлин, 2015); 17<sup>th</sup> World congress of Gynecological Endocrinology (Фиренца, 2016), МДХ давлатларининг 2 халқаро анжуманида «Она ва бола» XV Умумроссия илмий форуми (Москва, 2014); «Оператив гинекология – янги технологиялар» VII Халқаро илмий конгресс (СПб, 2014) ва 4 та республика илмий анжуманларида: Ўзбекистон акушер ва гинекологларининг халқаро мутахассислар иштирокдаги VIII съезди (Тошкент, 2013), Акушерлик ва гинекологиянинг долзарб муаммолари (Қарши 2012; Самарқанд 2013; Тошкент 2015) маъруза қилинган ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий кенгаши қошидаги илмий семинарда апробациядан ўтган (27 июнь 2015 йил).

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 33 та илмий иши чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари

асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан 10 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, еттита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 28 та жадвал ва 50 та расмдан иборат. Диссертациянинг ҳажми 190 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазибалари таърифланган, объекти ва предмети аниқланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг муҳим йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилиши, эълон қилинганлиги ва диссертациянинг тузилиши борасидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Бачадон миомаси этиологияси, патогенезига замонавий қарашлар, репродуктив фаолият тавсифи, фертил ёшдаги аёллар миомасини ташхислаш ва даволаш усуллари»** деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Шундай қилиб, тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда, шарҳда бачадон миомасининг пайдо бўлиши ва ривожланиши сабаблари, уни ташхислаш, иммун тизими ҳолати, миоматоз тугун турини аниқлашда турли ташхислаш усуллариининг ўрни, замонавий консерватив ва оператив даволаш тамойиллари ҳақидаги энг сўнгги маълумотлар таҳлил этилган.

Диссертациянинг **«Репродуктив ёшдаги бачадон миомали аёлларни текшириш ва даволаш усуллари таҳлили»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот услублари ва текширилган беморларга оид маълумотлар келтирилган. Тошкент шаҳар 6-сон туғруқхона мажмуасининг гинекология бўлимига 2002–2011 йиллар давомида бачадон миомасини оператив даволашга келган 581 нафар аёлнинг касаллик тарихи ретроспектив тарзда ўрганилди. Проспектив текширув бачадон миомаси аниқланган репродуктив ёшдаги 350 нафар беморни қамраб олиб, уларда касалликнинг клиник кўриниши, кечиши, репродуктив функция ҳолати ўрганилди. Олиб борилган текширувлардан сўнг, тугунлардаги қон оқими доплерометриясининг маълумотларига асосланиб, беморлар 3 та гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – пролиферацияли бачадон миомаси бор 150 нафар бемор, 2-гуруҳ – оддий бачадон миомаси бор 126 нафар бемор, 3-гуруҳ – бачадонида миома тугунлари аниқланган 74 нафар ҳомиладор аёл.

Олиб борилаётган даволашга кўра, 1- ва 2-гуруҳдаги беморлар 3 та кичик гуруҳга ажратилди: а) 3 ой давомида а-ГнРГ қўшган ҳолда комплекс консерватив даволанган беморлар; б) худди шу тарзда 6 ой давомида даволанганлар; в) прогестерон рецепторларнинг селектив модулятори –

эсмия препарати билан даволанганлар. 3-гурухдаги ҳомиладорлар ҳам текширилгандан кейин, иккита кичик гуруҳга ажратилди: 3а – бачадонда кўп сонли тугунлар қайд этилган ҳомиладорлар, 3б – бачадонда битта миома тугуни бўлган ҳомиладорлар. Назорат гуруҳини 16 нафар соғлом аёл ҳамда 24 нафар бир хил гестация муддатидаги соғлом ҳомиладорлар ташкил қилди.

Текширилган аёлларнинг ёши 18 дан 45 гача бўлиб, ўртача  $35,6 \pm 0,66$  ёшни ташкил этди.

Хавф омилларини аниқлаш учун текширилган беморлар бошдан ўтказган ва ҳамроҳ бўлган касалликлари, менструал функцияси, акушерлик ва гинекологик анамнези ҳақидаги маълумотлар ўрганилди.

Бачадон миомасининг мавжудлиги кичик тос аъзоларининг LOGIQ-400CL (5–7 МГц датчиклар), ҳамда Hitachi HVISION Preirus (частотаси 8–4 МГц V53WR10 датчик) ускунасида миома тугунлари атрофи ва ичидаги қон оқими сифати доплерометрияси билан ўтказилган ультратовушли текширувида тасдиқланди. Бу миометрий патологиясини ташхислаш, миоматоз тугунларнинг сони, ўлчамлари, жойлашган ўрни, ўсиш характерини ҳамда турини (пролиферацияловчи ёки оддий) аниқлаш имконини берди.

Тез ўсувчи миомани дифференциаллаш учун ультратовушли датчик (Hitachi HVISION Preirus) ускунаси билан секин босиб тўқималардан тасвир олишга асосланган соноэластографиядан фойдаланилди. Эластографик хариталашда тўқималар юмшоқ, осон сиқилади, экранда қизил, сариқ ва яшил рангда хариталанади. Зич ва қаттиқ тўқималар фақат тўқ кўк рангда тасвирланади, бу хавфли ўсма ҳосил бўлганини англатади.

Иммунологик текширувлар беморлар қони зардобида яллиғланишга ҳос (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) ҳамда яллиғланишга қарши (IL-10, VEGF) цитокинларнинг миқдорини аниқлашдан иборат бўлиб, бунинг учун «Вектор-Бест» тест-тизимлари ва реагентлар тўпламидан (РФ, Новосибирск) фойдаланган ҳолда иммунфермент таҳлили ўтказилди. Иммунологик текширувлар ЎзР ФА иммунология институтининг цитокинлар лабораториясида (директор, Арипова Т.У.) олиб борилди.

TGF- $\beta$ 2 трансформацияловчи ўсиш омилининг цитотоксик аҳамиятини аниқлаш учун культурал текширувлар ТТА МИТЛ тиббий-генетик ва иммунфермент текширувлар бўлимида (директор, профессор Ирискулов Б.У.) *in vitro* ўтказилди. Пролиферацияли бачадон миомаси ташхисланган беморлардан олинган бачадон тўқимасидан фойдаланилди. «Life Technologies» (АҚШ) маҳсулоти лиофилланган TGF- $\beta$ 2 протеиндан фойдаланилди. Бачадон миомаси ҳужайраларининг вақтинчалик культураси олинди, тўқима ювилиб, 0,25% трипсин эритмаси билан трипсинланди. Ҳужайралар 12 фоизли эмбрионал бузоқ зардоби (ЭБЗ) билан RPMI-1640 муҳитда 3 кун давомида ўстирилди. 4-чи куни униб чиққан ҳужайра материалига трипсин билан ишлов берилди, полистирол планшетнинг («Динатек», АҚШ) ясси тубли чуқурчаларига жойлаштирилди. Олинган ҳужайралар 5 та гуруҳга ажратилди, уларга TGF- $\beta$ 2 омили билан  $1000 \text{ мкг}/10 \cdot 10^6$ ,  $500 \text{ мкг}/10 \cdot 10^6$ ,  $100 \text{ мкг}/10 \cdot 10^6$ ,  $10 \text{ мкг}/10 \cdot 10^6$  дозаларда 60 дақиқа

давомида таъсир кўрсатилди, бешинчи гуруҳга назорат гуруҳи сифатида таъсир кўрсатилмади.

Бачадоннинг томирлар архитектоникасини ўрганиш учун олиб ташланган бачадон рентген-анатомик текшируви – рентгенографияси ўтказилди, бунда дастлаб томирлар тўлдирилди ва томир тизими барий эритмаси билан контрастлаштирилди (ТТА ОЖТА ва нормал анатомия кафедраси, профессор Сагатов Т.А.). Ёруғлик ва сканерловчи электрон микроскопия ёрдамида олиб ташланган бачадонларнинг 32 та макропрепаратлари морфологик ўрганилди («академик В.Вохидов номидаги РИЖМ» АЖ, директор Назиров Ф.Г. ва патологик анатомия РИМ директор, ЎзР ФА академиги, профессор Абдуллаходжаева М.С.).

Ёруғлик микроскопияси учун тўқима намуналари фосфатли буферда 10%ли формалин эритмасида қотирилди, гематоксилин ва эозин билан бўялди. Ёруғлик-оптик микрофотосуратлар рақамли камера ўрнатилган Axioscop 40 – ZEISS микроскопи ёрдамида олинди.

Электрон сканерловчи микроскопия (ЭСМ) учун тўқима 2,5%ли глютар альдегиди эритмасида қотирилди, фосфат буфердаги тўрт оксидли осмий билан кўшимча фиксация қилинди, спирт-ацетонда сувсизлантирилди ҳамда НСР-2 аппаратида критик нуқта усулида қуритилди. Олтин чанги IB-2 ускунасида пуркалди, Hitachi-S405 электрон микроскопида кўриб чиқилди.

Миомани консерватив даволаш учун а-ГнРГ препарати (бусерелин-депо ҳар 28 кунда 3,75 мг мушаклар орасига уч ёки олти курс) ҳамда эсмия препарати (ҳар куни 5 мг.ли 1 таблеткадан 84 кун давомида) қўлланилди. Реабилитацияловчи даволаш учун, электрофорез тариқасида, мамлакатимизда ишлаб чиқарилган, протеолитик фаолликка эга бўлган, табиий протеолитик ферментлар мажмуаси – Кукумазим препаратидан фойдаланилди.

Текширувларда олинган маълумотларга Pentium-IV персонал компютерида Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакетидан фойдаланиб, стандарт статистик кўрсаткичларни (M, m,  $\sigma$ ) ҳисобланган ҳолда, бош дисперсияларнинг тенглиги (F – Фишер мезони) мезони бўйича статистик ишлов берилди. Ташхислаш мезонларининг информативлиги (таъсирчанлик, спецификлик, мусбат ва манфий прогностик қиймат) ҳамда нисбий хатар (RR) Р.Флетчер бўйича баҳоланди. Фарқлар  $p < 0,05$  бўлганда статистик жиҳатдан аҳамиятга молик деб ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Бачадон миомасининг клиник кўриниши, унинг замонавий ташхислаш усуллари ва оператив даволаш турлари**» деб номланган учинчи бобида ретроспектив ва проспектив тадқиқотлар натижалари келтирилган бўлиб, уларнинг асосида, миома бўйича ўтказилган операцияларнинг сони сўнгги йилларда анча кўпайгани ҳамда гинекологик операциялар умумий сонининг учдан бир қисмини ташкил қилаётганлиги қайд этилди. Миома кўпинча 40 ёшдан катта аёлларда симптомли миомалар туфайли бачадоннинг олиб ташланишига сабаб бўлади. Репродуктив ёшдаги бепушт аёлларда аъзони сақловчи операция – миомэктомия (МЭ) частотасининг ортиб бораётгани қайд этилди. Операция қилинган аёлларнинг

23,7 фоизи репродуктив ёшда, улардан 4,5 фоизи 30 ёшгача бўлган. Гистологик текширувлар охириги 5 йил ичида пролифератив-фаол миоманинг частотаси 47-55 фоизгача ошганлигини кўрсатди.

Перспектив тадқиқотлар 2012 йилдан 2014 йилгача бачадон миомаси ташхисланган репродуктив ёшдаги 350 нафар аёлда ўтказилди. 2- ва 3-гуруҳларда 35 ёшгача бўлган аёллар беморларнинг ярмини, 1-гуруҳда эса – 36,3 фоизини ташкил қилди. 35 ёшдан катта аёллар 1-гуруҳда кўпроқ – 63,7%, улардан 40–45 ёшдагилар – 42,3% бўлган.

Текширилган беморларнинг соматик анамнезида яллиғланиш касалликлари частотаси назорат гуруҳидагидан юқори бўлган. Бошдан ўтказилган касалликлар индекси барча гуруҳларда назорат кўрсаткичларидан 30 фоизга юқори бўлиб чиқди.

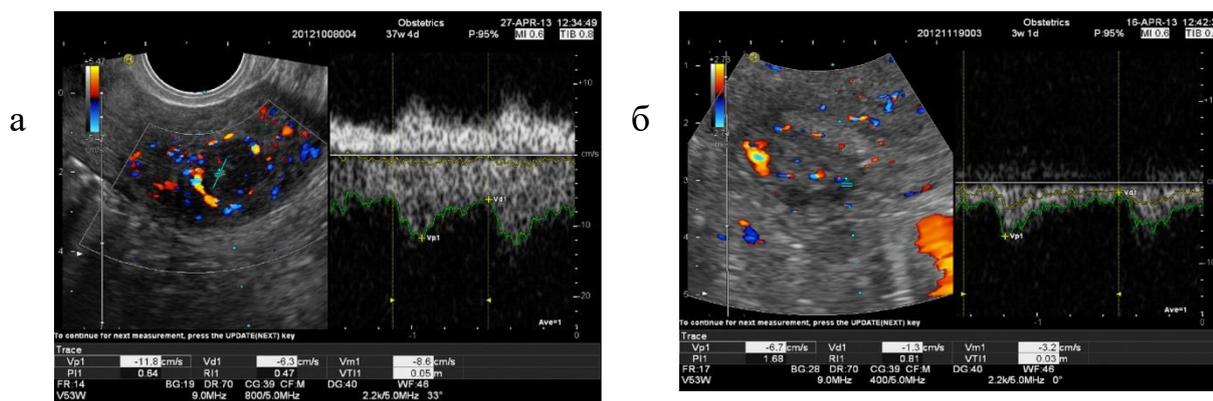
Текширувларга сабаб менструал-овариал циклининг (МОЦ) бузилиши, бунда 1-гуруҳ пациентларида (55%) 2-гуруҳдагига (40,5%) нисбатан кўпроқ ( $p < 0,05$ ), бепуштлик, оғриқлар, қўшни аъзолар функцияларининг бузилиши бўлди. Касалликнинг давом этиш даври 1 йилдан 13 йилгача бўлган. Касалликнинг клиник белгиларини беморлар 3-4 йил давомида қайд этишган, ундан олдин касаллик симптомсиз кечган.

Репродуктив анамнезни ўрганиш шуни кўрсатдики, туғишлар сони 1-гуруҳда назорат ва 3-гуруҳдагилардан ишонarli равишда пастроқ ( $p < 0,05$ ), репродуктив йўқотишлар эса бошқа гуруҳлардагига нисбатан кўпроқ учраган, бунда ҳомила тушишлари назорат гуруҳидагига нисбатан ишонarli равишда кўпроқ ( $p < 0,01$ ) бўлган. Бепуштлик муддати 1 йилдан 8 йилгача (26,8%). Бачадон ва ўсимталарнинг яллиғланиш касалликлари 1-гуруҳда (45,8%) кўпроқ аниқланди. Демак, текширилган аёлларда бачадон миомаси ривожланишининг хавф омиллари оғирлаштирилган соматик анамнез, юқори касалланиш индекси, МОЦ бузилиши, бачадон ва ўсимталарнинг яллиғланиши, репродуктив йўқотишлар, бепуштлик, гормонал рағбатлантирувчи даволаш ҳисобланади.

Бачадон УТТда миома бир бемордаги тугунлар сони оддий миомада 1 тадан 3 тагача, пролифератив миомада эса 3-9 тагача эканлиги аниқланди. Биргина УТТ тугуннинг турини – оддий тугунми ёки пролиферацияловчими, аниқлаш имконини бермайди. Миома тугуни атрофидаги қон оқимини ўрганишда аниқланишича, 1-гуруҳдаги беморларда РИ ўртача  $0,47 \pm 0,01$  га тенг бўлиб, бу тугун қон билан яхши таъминланишини кўрсатади (расм а). Тугун ўлчами 25 мм ва ундан катта бўлганда, тугунни озиклантирувчи томирда тугун ичи қон оқими аниқланади (РИ  $0,57 \pm 0,01$ ), бу эса пролиферацияловчи миомага хосдир. Комплекс даволаниш ўтказилгандан кейин РИ  $0,79 \pm 0,01$  гача кўтарилди (расм б).

2-гуруҳдаги беморларда тугун атрофидаги қон оқими ёмонроқ, РИ баланд бўлиб, ўртача  $0,80 \pm 0,02$  ни ташкил қилди, бу биринчи гуруҳга қараганда ишончли равишда юқори ( $p < 0,001$ ) бўлиб, миоманинг оддий, пролиферацияланмаган турига хосдир. Даволаш ўтказилгандан кейин РИ  $0,87 \pm 0,03$  ни ташкил қилди.

Шундай қилиб, доплерометрия ёрдамида динамикада ўрганиш тугуннинг турини ва даволаш самарадорлигини аниқлаш имконини беради.



**1-расм. Миоматоз тугундаги қон оқими сифатининг даволанишдан олдин (а) ва даволашдан кейин (б) ўзгариши**

Пролиферацияловчи миома кўпинча қон билан яхши таъминланадиган зоналарда – бачадоннинг юқори ва пастки учдан бир қисмларида жойлашади, тугунлар аралаш ва РИ 0,56 дан паст бўлади. Миомага боғлиқ бепуштлик учун интрамурал жойлашган оддий ва пролиферацияловчи тугунлар хос бўлиб, улар кўпинча бачадон бўшлиғини деформациялайди.

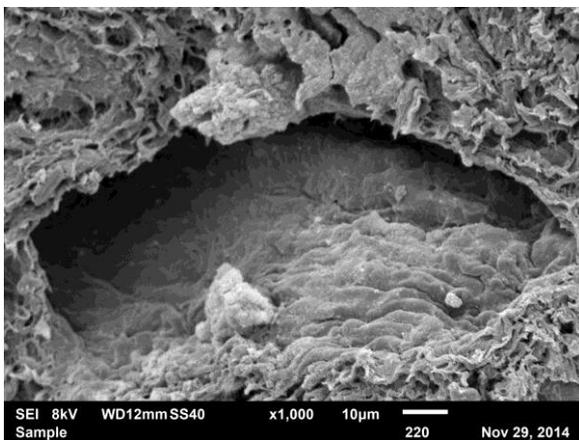
Соноэластография тугунлар тез ўсаётган ҳолларда қўлланилган. Қон оқими паст бўлган оддий миомаларда яшил паттерн аниқланди. Кўк билан яшил паттерн кўпроқ томирлари кўп микдорда бўлган пролиферацияловчи миомада аниқланди, фақат саркомага хос бўлган кўк паттерн эса аниқланмади деб изоҳланган.

Диссертациянинг «**Бачадон миомасининг оператив даволашга замонавий ёндашувлар ва миоматозли бачадоннинг морфофункционал тавсифи**» деб номланган тўртинчи бобда беморларни оператив даволаш натижалари келтирилган. Оператив даволаш 1- ва 2-гуруҳдаги жами 84 нафар беморда ўтказилди, буларда кўпроқ МЭ (64,3%) – лапароскопия ёрдамида 38,9% беморларда, лапаротомия йўли билан 61,1% беморларда ўтказилди. 3 ой (1а- ва 2а-гуруҳлар) ёки 6 ой (1б ва 2б гуруҳлар) давомида а-ГнРГ билан ёки эсмия препарати билан (1в ва 2в гуруҳлар) дастлабки даволаш ўтказилган беморларда МЭ операцияси давомийлиги ва қон кетиши ҳажми ўрганилди. МЭда энг яхши кўрсаткичлар 3 ой давомида а-ГнРГ ёки эсмия билан операцияга тайёрланган ҳолларда олинди. Лапароскопик МЭнинг ўртача давомийлиги ( $19,2 \pm 0,7$  дақ.) 1-гуруҳ беморларда тугунлар лапаротомик олиб ташлангандагига нисбатан (бунда тугунлар энуклеациясида тугун ўрнидан кўп қон кетади) 2 баробар қисқа бўлди. 1а- ва 2а-гуруҳларда операция лапароскопик йўл билан бажарилганда лапаротомик операцияга ( $135,8 \pm 2,86$  мл) нисбатан 2,8 марта кам қон кетиши кузатилди, 1б- ва 2б-гуруҳларда эса худди шундай операцияда 1в- ва 2в-гуруҳларда эсмия қабул қилингандан кейин операция ўтказилгандагига (тугунлар деярли қонамасдан осон ажралиб

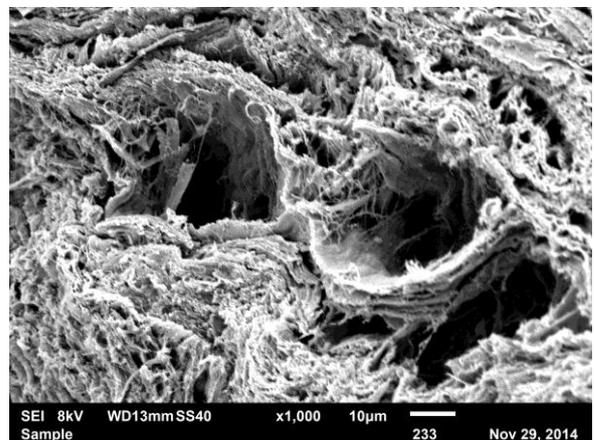
чикди) нисбатан 1,8 марта кўп қон кетиши юз берди.

Рентген-анатомик текширувларда миоматоз бачадоннинг томирли тўри деформациялангани, томирлар йўналиши тартибсизлиги аниқланди. Рентгенограммаларни ўрганиш ва уларни микропрепаратларнинг гистологик текшируви (диаметр, томирлар калибри ва томир оқимининг умумий майдони) натижалари билан солиштириш шуни кўрсатдики, пролиферацияловчи миомаларда тугунлар зонасида томирлар анча яққол ифодаланган бўлиб, ундаги йирик озиклантирувчи томирлар ва кўплаб майда томирчаларнинг мавжудлиги неоваскуляризациядан далолат беради. Гистологик текширувлар шуни кўрсатдики, 58,5% дан 77% гача фибромиома кузатилди, бу оддий миомага хосдир. Проллиферацияловчи ёки ўсувчи миома бирмунча камроқ аниқланди.

Тадқиқотларимиз бачадон миомасидаги ангиогенез унинг морфо- ва патогенези билан алоқадорлигини тасдиқлади. Проллиферацияловчи миомаларда ва уни ўраб турган миометрийда, оддий миомалардан фарқли ўлароқ, томирлар атрофида кўп сонли «ўсиш зоналари» шаклланади ҳамда томир девори миоцитлари ва эндотелиоцитлари пролиферацияси фаол кечади, бу пролиферацияловчи миомада жадал гиперплазия жараёнлари ҳамда ушбу тугунлардаги фаол неоангиогенездан далолат беради. (2-расм, 3-расм). Бу билан пролиферацияловчи миомаларнинг клиник хусусиятларини: ўсаётган тугунларнинг кўплиги, бачадон ўлчамларининг жадал катталашиши ҳамда одатда, тугунлар ўлчамларининг катталигини изохлаш мумкин.



2-расм. Субсероз лейомиома. Эндотелий қатлами мавжуд томирнинг ички юзи. ЭСМ. Кат. x1000



3-расм. Субмукоз лейомиома. Эндотелий қатлами мавжуд томирнинг ички юзи. ЭСМ. Кат. x1000

Бачадоннинг оддий ва пролифератив миомаларини ангиогенез ва ангиоархитектоника позицияларидан дифференциал ташҳислашнинг гистологик мезонлари: миоматоз тугунларнинг «томирли оёқчалари» сони; томирлар тўрининг ривожланганлик даражаси ҳамда миоматоз тугунлар томирлари деворларининг ҳамда тугунларни ўраб турган миометрийдаги томирларнинг морфологик хусусиятлари ҳисобланади.

А-ГнРГ ва ПРСМ (эсмия) билан даволаш натижаларини ўрганиш ушбу препаратларни қўллаш миоматоз тугунлар ўлчамларининг кичиклашишига олиб келишини тасдиқлади, бу айниқса пролиферацияловчи миомага (36%) нисбатан оддий миомада (45-50 фоизга) самаралироқлиги аниқланди. РИнинг кўтарилиши препаратлар таъсирида тугунларда склеротик ўзгаришлар юз бераётганидан далолат беради. Шундай қилиб, биз а-ГнРГ ва ПРСМ нинг ангиогенезга таъсирини исботладик ҳамда уларни бачадон миомаси бор беморларни оператив даволашдан олдин қўллашнинг мақсадга мувофиқлигини асослаб бердик.

Диссертациянинг «**Бачадон миомали аёллар иммун тизим холати ва миома ривожланишида ўсиш омилларининг аҳамияти**» деб номланган бешинчи бобида иммунологик тадқиқотлар натижалари келтирилган. Биз 52 нафар беморнинг қон зардобиди яллиғланишга хос (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) ва яллиғланишга қарши (IL-10, VEGF) цитокинларнинг миқдорини ўргандик, бу беморлар дастлабки текширувдан кейин 2 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – пролиферацияловчи миомали 30 нафар бемор ва 2-гуруҳ – оддий миомали 22 нафар бемор. Назорат гуруҳини 16 нафар соғлом аёл ташкил қилди.

Прролиферацияловчи ва оддий миомали беморларда яллиғланишга хос цитокинлар миқдорини аниқлаш IL-2 (p<0,001) ва IL-6 (p<0,05) назоратга нисбатан 1,5-2 баравар ишончли равишда ошганини кўрсатди. Яллиғланишга қарши цитокин IL-10 миқдори яллиғланишга хос цитокинларига қараганда анча паст бўлди (p<0,001) (1-жадвал).

#### 1-жадвал

##### Даволашдан олдин қондаги цитокинлар миқдорининг ўзгариши (M $\pm$ m)

Цитокинлар	Назорат гуруҳи, n=16	Прролифератив миомали 1-гуруҳ, n=30	Оддий миомали 2-гуруҳ, n=22
Яллиғланишга хос цитокинлар			
IL-1 $\beta$	9,3 $\pm$ 0,91	13,6 $\pm$ 0,58 <sup>*,^^^</sup>	11,4 $\pm$ 0,54
IL-2	3,1 $\pm$ 0,55	9,8 $\pm$ 1,05 <sup>***,&amp;</sup>	8,5 $\pm$ 1,15 <sup>***</sup>
IL-6	1,7 $\pm$ 0,26	7,0 $\pm$ 1,13 <sup>***</sup>	5,3 $\pm$ 1,16 <sup>**</sup>
TNF- $\alpha$	7,2 $\pm$ 0,77	10,2 $\pm$ 1,1 <sup>**</sup>	10,5 $\pm$ 1,23 <sup>**</sup>
Яллиғланишга қарши цитокинлар			
IL-10	3,4 $\pm$ 0,31	7,3 $\pm$ 0,86 <sup>***,^</sup>	4,5 $\pm$ 0,36

**Изох:** \* - назоратга нисбатан ишончли (\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001)

^ - 2-гуруҳга нисбатан ишончли (^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001)

& – даволашгача бўлган маълумотларга нисбатан ишончли (& - p<0,05; && - p<0,01; &&&-p<0,001)

Яллиғланишга хос цитокинлар TNF- $\alpha$  ва IL-6 миқдорининг юқорилиги организмда яллиғланиш жараёнининг сақланишига, уларнинг кўпайиши эса – миома тугунларининг, айниқса, унинг прролифератив турида, ўсишига жавобан яллиғланиш жараёнининг бошланишига ёрдам беради.

Шу билан бирга, яллиғланишга қарши IL-10 цитокиннинг миқдори 2-гуруҳда назоратга нисбатан фақат 1,4 марта юқори бўлган. IL-10 миқдорининг камайиши яллиғланишга хос цитокинлар экспрессиясига олиб келади. Яллиғланишга хос цитокинлар, ўз навбатида, яллиғланишга жавоб босқичининг бошланишида ўз рецепторлари орқали иммункомпетент ҳужайраларга таъсир қилишни бошлайди, ва шу тариқа, специфик иммун жавобни ишга туширади.

Олиб борилган даволанишдан кейин 2-гуруҳ беморларида яллиғланишга хос цитокинлари кўрсаткичлари назорат гуруҳи маълумотларига яқинлашди (2-жадвал). Бу эса миоманинг қайталаниш хавфи йўқлигини ҳам кўрсатади.

1-гуруҳ беморларида МЭдан кейин баъзи бир цитокинлар миқдори даволашгача бўлган кўрсаткичлардан ишончли фарқ қилди: IL-1 $\beta$  (p<0,01), IL-6 (p<0,05), TNF $\alpha$  (p<0,05). Шу билан бирга, IL-2 ва IL-10 кўрсаткичлари даволашдан олдингига қараганда пастроқ бўлди, аммо фарқлар ишончли эмас (p>0,05). Демак, бу беморларда миоманинг қайтарилиши хавфи ҳали сақланиб қолган.

Сўнгги йилларда репродуктив тизим аъзоларида ўсмалар шаклланишида ангиогенезнинг аҳамияти исботланди, шу боис уларни ташҳислаш ва прогнозлашдаги аҳамиятини аниқлаш, олиб борилаётган даволашнинг самарадорлигини баҳолаш учун тадқиқотлар ўсмаларнинг пайдо бўлиши, ўсиши ва метастаз бериши учун жавобгар турли молекуляр-биологик омилларни аниқлашга қаратилди.

## 2-жадвал

### Даволашдан кейин цитокинлар миқдорининг ўзгариши (M $\pm$ m)

Цитокинлар	Назорат гуруҳи, n=16	Проллифератив миомали 1-гуруҳ, n=14	Оддий миомали 2-гуруҳ, n=8
Яллиғланишга хос цитокинлар			
IL-1 $\beta$	9,3 $\pm$ 0,91	9,4 $\pm$ 0,85	9,3 $\pm$ 1,0
IL-2	3,1 $\pm$ 0,55	7,2 $\pm$ 0,68	6,5 $\pm$ 1,2 <sup>&amp;&amp;</sup>
IL-6	1,7 $\pm$ 0,26	5,3 $\pm$ 1,01 <sup>**</sup>	1,7 $\pm$ 0,1 <sup>&amp;&amp;</sup>
ФНО- $\alpha$	7,2 $\pm$ 0,77	19,0 $\pm$ 1,28 <sup>***,&amp;</sup>	19,4 $\pm$ 3,71 <sup>***,&amp;</sup>
Яллиғланишга қарши цитокинлар			
IL-10	3,4 $\pm$ 0,31	5,6 $\pm$ 0,76 <sup>&amp;</sup>	3,9 $\pm$ 0,37

**Изох:** \* - назоратга нисбатан ишончли (\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001)

^ – 2-гуруҳга нисбатан ишончли (^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001)

& – даволашгача бўлган маълумотларга нисбатан ишончли (& - p<0,05; && - p<0,01; &&&-p<0,001)

Ангиогенезнинг бундай маркерларидан бири томирлар эндотелийсининг ўсиши омилидир (vascular endothelial growth factor - VEGF). Тадқиқотларда кўрсатилишича, яллиғланиш жараёнларида VEGF миқдори бир қатор яллиғланишга хос цитокинлар, хусусан интерлейкин-1 $\beta$ , фибробластларнинг

ўсиш омили ҳамда трансформацияловчи ўсиш омили (ФЎО ва ТЎО) томонидан кучайтирилади.

Биз беморлар қони зардобида VEGF миқдори бўйича фарқларни аниқладик (3-жадвал). VEGF миқдори назорат гуруҳига ( $47,1 \pm 2,3$  нг/мл) нисбатан 1-гуруҳда 2,5 баравар юқори ( $p < 0,001$ ), 2-гуруҳда 1,5 баравар юқори бўлди. Шу билан бирга, унинг миқдори 2-гуруҳга нисбатан 1-гуруҳда ишончли равишда юқори ( $p < 0,001$ ) бўлди.

### 3-жадвал

#### Даволашгача ва даволашдан кейин VEGF кўрсаткичлари ( $M \pm m$ )

Гуруҳлар	Назорат гуруҳи, n=16	Пролифератив миомали 1-гуруҳ, n=30	Оддий миомали 2-гуруҳ, n=22
Даволашгача	$47,1 \pm 2,3$	$116,2 \pm 4,6^{***, \wedge \wedge \wedge}$	$66,6 \pm 2,55^{***}$
Даволашдан кейин	-	$69,6 \pm 2,85^{***, \& \& \& \wedge}$	$46,9 \pm 1,84^{\& \& \&}$

**Изох:** \* - назоратга нисбатан ишончли (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )

^ - 2-гуруҳга нисбатан ишончли (^ -  $p < 0,05$ ; ^^ -  $p < 0,01$ ; ^^ -  $p < 0,001$ )

& - даволашгача бўлган маълумотларга нисбатан ишончли (& -  $p < 0,05$ ; && -  $p < 0,01$ ; &&& -  $p < 0,001$ )

Бундай фарқ пролифератив миомаларда неоангиогенез жараёни оддий миомаларга нисбатан фаол кечаётганидан далолат беради, бу эса янги тугунлар пайдо бўлишига олиб келади.

Қон зардобида VEGF миқдори кўрсаткичлари билан миоматоз тугунлар томирларида РИ кўрсаткичи ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш учун биз корреляцион таҳлил ўтказдик (4-жадвал).

### 4-жадвал

#### VEGF ва РИ миқдори ўртасидаги Пирсон кўрсаткичлари (r)

Кўрсаткич	Даволашдан олдин			Даволашдан кейин		
	VEGF	РИ	r	VEGF	РИ	r
Пролифератив тур	$116,2 \pm 4,6$	$0,47 \pm 0,01$	-0,63	$69,6 \pm 2,85$	$0,65 \pm 0,01$	0,1
Оддий тур	$66,6 \pm 2,55$	$0,78 \pm 0,02$	-0,39	$46,9 \pm 1,84$	$0,82 \pm 0,01$	0,6
P	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01

**Изох:** \* - 2-гуруҳга нисбатан ишончли

1- ва 2-гуруҳда ўртача тескари боғлиқлик аниқланди, даволашдан кейин эса оддий миомада тўғридан-тўғри боғлиқлик намоён бўлди. Корреляцион таҳлил VEGF кўрсаткичи ва РИ ўртасида тугуннинг васкуляризацияси даражасини кўрсатувчи тескари боғлиқлик борлигини кўрсатди.

Пролиферацияли миомада VEGFни аниқлаш – прогноз қилиш бўйича ижобий аҳамиятга моликлиги 87 фоизни, салбий аҳамиятлилик эса 13 фоизни

ташқил қилади, ишонч интервали (ИИ) 106,8-125,5ни, ишончли аниқлик (ИА) – 95 фоизни, хавфни баҳолаш (ХБ)нинг статистик эҳтимоли – 86,7 фоизни, имкониятларни баҳолаш (ИБ) – 4,7 ни ташқил қилди. Операциядан кейинги даврда миоманинг қайталаниш хавфининг баҳолаш 31,8 фоизни ташқил этди.

Оддий миомада VEGF ни аниқлаш – прогнозлаш бўйича ижобий аҳамиятлилик 77 фоизни, салбий аҳамиятлилик – 23%, ИИ - 61,3-71,9, ИА - 95%, пролифератив фаоллик ХБнинг статистик эҳтимоли – 33,3%, ИБ – 1,7%га тенг бўлди.

Бачадон миомаси патогенезига жалб этилган асосий ўсиш омилларидан бири TGF трансформацияловчи ўсиш омилдир. У мультифункционал цитокин бўлиб, хужайралар миграцияси, тўқималар пролиферацияси ва дифференциаллашуви, яллиғланиш жараёни ва ҳ.к. каби механизмларни ишга солиш ва бошқаришда асосий роль ўйнайди.

Биз TGF-β2 омилнинг пролифератив бачадон миомасининг намуналаридан олинган вақтинчалик хужайралар культурасига нисбатан, таъсир қилувчи дозага кўра, цитотоксик фаоллигини *in vitro* шароитида аниқлаш бўйича тадқиқотлар олиб бордик (5-жадвал).

#### 5-жадвал.

#### TGF-β2 омилнинг *In vitro* шароитида пролифератив бачадон миомаси хужайраларига нисбатан цитотоксик фаоллиги

№	Гуруҳ/ TGF-β2 дозаси	текширилган хужайралар сони	нобуд бўлган, %	апоптоз, %	тирик, %
1	TGF-β2, 1000 мкг/10·10 <sup>6</sup> хужайра	1000	56,5±4,5*	3,0±0,4*	41,0±5,0*
2	TGF-β2, 500 мкг/10·10 <sup>6</sup> хужайра	1000	41,0±5,0*	3,0±0,8*	56,0±4,0*
3	TGF-β2, 100 мкг/10·10 <sup>6</sup> хужайра	1000	32,5±3,0*	2,0±0,4*	66,5±4,5*
4	TGF-β2, 10 мкг/10·10 <sup>6</sup> хужайра	1000	21,0±2,0	2,0±0,4*	77,0±2,0
5	Назорат	1000	19,5±1,5	0	80,5±1,5

Изоҳ: \* -  $p < 0,05$  гуруҳга назорат нисбатан ишончли

Натижалар шуни кўрсатдики, TGF-β2 миоманинг ўсиши жараёнида муайян шароитларда ва таъсир кўрсатиш дозасида ўсма ўсишига супрессив таъсир кўрсата олади. Трансформацияланган хужайралар ҳаёт фаолияти бўғилишининг энг юқори самарадорлигини TGF-β2 омилнинг 1000 мкг/10·10<sup>6</sup> хужайра дозасидаги таъсирида кузатдик. TGF-β2 омилни пролиферацияловчи бачадон миомаси хужайраларига нисбатан яққол дозага боғлиқ цитотоксик самарага эга бўлиб, апоптоз хужайраларнинг пайдо бўлишини индукциялайди.

Шундай қилиб, текширувлар натижалари шуни кўрсатдики, замонавий иммунологик текширув усулларини қўллаш бачадон миомаси патогенезида иммун тизимнинг иштирокини, миома пролиферациясида неоангиогенезнинг аҳамиятини тасдиқлайди, миоматоз тугунларнинг ҳар хил турлари ривожланиши механизмларини аниқлаштириш имконини беради. Яллиғланишга қарши ҳимоя цитокинлари миқдорининг камайиши ҳамда яллиғланишга хос цитокинларнинг кўпайиши миоманинг ўсиши ва пролиферациясини кучайтиради. Культурал текширувлар натижалари ўсиш омилларининг миома патогенезида иштирок этишини тасдиқлайди. TGF- $\beta$ 2 нинг миоцитлар культурасига дозага боғлиқ ҳолда таъсир этиши аниқланди. VEGF миқдорини даволанишгача аниқлаш миома турини ташҳислашда миоматоз тугунларнинг ўсиши фаоллиги мезони сифатида қўлланилиши мумкин, даволашдан кейин унинг камайишини аниқлаш эса миомани консерватив даволаш самарадорлигини баҳолашга ҳамда миоманинг қайталаниш хавфини прогноزلашга имконини берувчи прогностик маркер сифатида хизмат қилади. Бир вақтнинг ўзида тугундаги қон оқимининг доплерометрияси даволаш динамикасида олинган натижаларни тасдиқлайди.

Диссертациянинг «**Бачадон миомали аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ кечишининг хусусиятлари**» деб номланган олтинчи бобда бачадон миомаси гестация кечишига ҳамда ҳомиладорликнинг миоматоз тугунлар ҳолатига таъсирини текшириш натижалари келтирилган. Жами гестация даврида стационар даволаниш ва туғиш учун Тошкент шаҳар 6-туғруқхона мажмуасига келган 74 нафар ҳомиладор аёл (3-гурух) кузатилди. Уларнинг ўртача ёши  $34,2 \pm 0,8$ . Илк ҳомиладор бўлган аёллар текширилганларнинг 24,3 фоизини ташкил қилди, қолганлар такрор ҳомиладор бўлганлардир. Ҳомиладорларнинг 80 фоизиди бачадон миомаси ҳомиладорликкача, қолганларда эса – ҳомиладорлик пайтида аниқланган.

Такрор ҳомиладор бўлган аёллар анамнезида олдинги ҳомиладорлик 56,1% ҳолларда туғруқ билан якунига етган. Репродуктив йўқотишлар сунъий абортлар (21,3%), ўз-ўзидан ҳомила тушиши, ривожланмаётган ҳомиладорлик ва вақтидан илгари туғишлар (тегишлича 9,7%, 6,9%, ва 3,7%) кўринишида, назорат гуруҳидагиларга қараганда ишончли равишда кўпроқ бўлган. Уларнинг тўққизтасида (12,2%) иккиламчи бепуштлик юзага келган бўлиб, шу сабаб улар бир неча маротаба гормонал терапия, рағбатлантирувчи терапия олган. Демак, оғирлашган репродуктив ва гинекологик анамнез бу беморларда миоманинг ривожланиши учун хавф омили бўлган бўлиши мумкин.

УТТ ва доплерометрия йўли билан динамик кузатиш асосида ҳомиладорларни иккита кичик гуруҳга ажратилди: 3а-кичик гуруҳга кирган 36 нафар ҳомиладорларда бир нечта тугунлар аниқланган, 3б-кичик гуруҳдаги 38 нафар ҳомиладор аёлда ҳомиладорликкача ҳамда ҳомиладорлик пайтида фақат 1та тугун бўлган. Энг кўп учраган асорат – ҳомиладорликнинг тўхташ хавфи клиникаси бўлди (3а-кичик гуруҳда – 69,4% ҳамда 3б-кичик гуруҳда – 34,2%). 3а-кичик гуруҳда ҳомиладорлик 13,9 фоиз аёлларда ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши, қолганларда туғруқ билан якунланди, аммо

тахдид солувчи муддатидан олдин туғишлар клиникаси деярли барча аёлларда кузатилди. 3б-кичик гуруҳда ҳомиладорлик оғишларсиз кечди.

Бачадонни ультратовушли текширишда беморларда миоматоз тугунлар кўпроқ бачадон тана қисмида, 4та ҳолатда эса плацентар майдончанинг чеккасида, қолган ҳолларда ундан узоқда субсероз жойлашган. Бу шундан далолат берадики, ҳомила тухуми ва йўлдош қон билан энг яхши таъминланган ва бачадон деворлари деформацияси бўлмаган жойларга ёпишади, айтини чоғда ҳомиладорлик пайтида янги тугунлар қон оқими пасайган, қон томирлари кам бўлган жойда ҳосил бўлади.

3а-кичик гуруҳидаги аёлларда тугунлар ўлчамлари 7 дан 80 мм гача, УТТда аниқланган тугунлар сони эса 3дан 7гача. Барча ҳолларда ҳомиланинг ҳаракатчанлиги юқорилиги ва бачадон тонусининг юқорилиги қайд этилди, 19,4% аёлда ҳомила гипотрофияси кузатилди.

Фетоплацентар комплекс ва тугунларнинг доплероетрик текшируви бачадон-ҳомила-плацента қон айланишининг (БХПК) I даражали бузилиши 3а-кичик гуруҳидаги фақат 19,4% аёлда ва 3б-кичик гуруҳидаги 1та аёлда аниқлади. Тугунлар ўлчами 35 мм дан юқори бўлганда тугун ичи қон оқими аниқланди, катта бўлмаган тугунлар томирларидаги РИ 0,55 дан 0,59гача, йирикроқ ва кўп сонли тугунларда эса тугунни озиклантирувчи томирда РИ 0,39–0,44 оралиғида қайд этилди, бу миома тугунларини пролифератив турга киритилиши учун асос бўлди. 3б-кичик гуруҳидаги ҳомиладорларда тугунлардаги қон оқими 0,64–0,69 чегарасидаги нисбатан юқори РИни намоён қилди, бу эса оддий тугунларга хосдир.

Динамик УТ кузатув 3б-кичик гуруҳида тугунлар сони ва ўлчамлари катталашмаганини, 2та ҳолатда эса ҳатто кўринмай қолганини кўрсатди. 3а-кичик гуруҳида 33,3 фоиз ҳомиладорларда тугунлар ўлчамининг 1,5-2 баравар катталашгани (айниқса гестациянинг 20 ҳафтасидан кейин), 13,9 фоиз ҳомиладорларда тугунлар сонининг кўпайганлиги қайд этилди. Шунинг асосида 3а-кичик гуруҳидаги ҳомиладорларнинг миомаси пролифератив турга, 3б-кичик гуруҳидагиларники эса оддий турга киритилди.

60 нафар ҳомиладор аёл кесарча кесиш операцияси йўли билан туғдирилди. Операция учун акушерлик асоратлари (43), кўп сонли бачадон миомаси (13), тугун озикланишининг бузилиши (2) асос бўлди. Кўпроқ аъзо сақловчи операция бўлди, яъни 54 нафар (90%) аёлда МЭ амалга оширилди. Фақат кўп сонли миомаси бўлган 6 нафар аёлда (10%) бачадондан гипотоник қон кетиши сабаб ўсимталарсиз бачадон ампутацияси бажарилди.

Туғилган чақалоқларнинг вазн-бўй кўрсаткичлари асосан гестация муддатига мос бўлган. Фақат 3б-кичик гуруҳидаги 7 нафар (19,4%) ҳомиладор аёлда чақалоқнинг вазни 1-даража гипотрофияга мос бўлди. Ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, миоманинг бўлиши ҳомиладорлик ва туғишнинг кечишига таъсир кўрсатиши мумкин. Ҳомиладорларда миоматоз тугунларнинг пролифератив тури учун ангиогенезнинг ортиши ва РИнинг пасайиши хос, бу тугунларнинг ўсиши ва сонининг ортишига олиб келади. Миоматоз тугун озикланишининг бузилишини ташҳислаш ва оператив даволаш масаласини ҳал қилиш учун энг информатив усул УТТ билан тугундаги қон оқимининг доплероетрия ҳисобланади.

Диссертациянинг «Миома тугунлари турига асосланган даволашга дифференцирланган ёндашув» деб номланган еттинчи бобида олиб борилган даволаш натижалари келтирилган. Бачадон миомаси ташҳисланган беморларни даволаш усулини танлашда дифференциацияланган ёндашув амалга оширилди, у эса кўплаб омиллар билан белгиланади: беморларнинг ёши, клиник белгилар, миоматоз тугунларнинг ўлчамлари ва локализацияси, ўсманинг ўсиш суръатлари, репродуктив функциянинг ҳолати ва бошқа параметрлар.

Назоратда бачадон миомаси ташҳисланган ҳамда дори-дармонлар билан даволанаётган 121 нафар аёл бўлди. Ўтказилган текширувлардан кейин беморлар 2 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – пролифератив турдаги тугунлар аниқланган 69 нафар аёл ҳамда 2-гуруҳ – оддий турдаги тугунлар қайд этилган 52 нафар аёл. Улардан 54 нафарида бепуштлик мавжуд бўлган. Клиник текширувлар икки босқичда ўтказилди.

### **I босқич текширувлари:**

1. Миомани а-ГнРГ билан даволаш курсининг муддати (3 ва 6 ой) белгиланди ва унинг самарадорлиги аниқланди.

2. Жарроҳлик йўли билан даволаш хусусиятлари ҳамда а-ГнРГ препарати билан 3 ва 6 ойлик даволашдан кейин миомэктомия ўтказилганда қон йўқотилиши ҳажми аниқланди.

Дори-дармон билан даволаш турига қараб барча беморлар иккита кичик гуруҳга ажратилди: 1а- ва 2а-кичик гуруҳлар – 3 ой давомида а-ГнРГ дориси билан даволанганлар, 1б- ва 2б-кичик гуруҳлар – худди шу препаратни 6 ой давомида қабул қилганлар.

а-ГнРГ препарати ҳар 4 ҳафтада мушаклар орасига 3 ёки 6 ой давомида юборилди. 1- ва 2-гуруҳдаги беморларда клиник манзара бир хил бўлиб, аменорея ва гипоестрогенемия билан ифодаланди, унинг белгилари – кўп терлаш (36,9%), баданга иссиқлик қўйилиши ҳисси (22,6%), либидо (жинсий майл)нинг пасайиши (14,3%). Клиник белгилар а-ГнРГ препаратини 6 ой давомида қабул қилган 1б- ва 2б-кичик гуруҳларда яққолроқ намоён бўлди.

Миома тугунлари ҳажмининг кичрайишини УТТ ёрдамида мониторинг қилиш доплерометрия билан бирга ўтказилди.

Демак, 1а-, 1б-кичик гуруҳларидаги беморларда даволашгача РИ 0,48 дан 0,52 гача бўлган. Бу препарат билан 3 ойлик даволаш курсидан кейин пролифератив миомада РИ 0,62-0,68 гача кўтарилди, бу миоматоз тугун атрофидаги қон оқимининг ёмонлашгани ва унинг ўлчамлари кичиклашганидан далолат беради. 2а- ва 2б-кичик гуруҳларда РИ даволанишгача 0,50 дан 0,55 гача, 6 ойлик курсдан кейин – 0,68-0,80 бўлган, бунда бта бусерелин инъекциясидан кейин УТТда тугунлар ўлчамларининг жиддий камайиши қайд этилмади, ваҳоланки дастлабки 3та инъекциядан кейин тугунлар ўлчамлари камайган эди. Бунда оддий миомада РИ ишончли равишда кўтарилди ( $P < 0,05$ ), пролифератив миомада эса 0,57-0,64 гача ошди, ammo даволанишдан олдинги кўрсаткичлардан фарқи ишончли эмас эди. Умумий ҳисобда тугунлар ўлчамлари дастлабкисидан 31-42 фоизга камайган.

Даволаш тугагандан кейин миоманинг такрорланишининг олдини олиш учун 1- ва 2-кичик гуруҳлардаги беморларга орал контрацептив

препаратлари (ОКП) 3 ойдан 6 ойгача тайинланди. Тугунлар ўлчамлари ва улардаги қон оқими характери УТ ёрдамида кузатиш шуни кўрсатдики, 1-гуруҳдаги беморларни КОК препаратлари билан даволашга ўтказиш 89,3 фоиз беморларда тугунларнинг такрор ҳосил бўлишига олиб келмади, қон айланиши яхшиланмади, РИ ўзгармади. Бироқ 10,7 фоиз беморларда тугунлар ўлчами ҳам, РИ ҳам ўзгармади ҳамда дастлабкидан 25 фоизга юқори бўлди, ваҳоланки бошқа беморларда бу кўрсаткич 40-42% бўлган. Бу ҳолат миоманинг такрорланиш хавфи сифатида баҳоланди.

## **II босқич текширувлари:**

1. а-ГнРГ ва эсмия препарати (5 мг 84 кун давомида) қиёсий самарадорлигини аниқлаш.

2. Репродуктив функция характериға кўра даволаш тактикасини танлаш.

Бачадон миомаси бўйича мурожаат этган репродуктив ёшдаги 37 нафар аёлда эсмия препарати билан даволаш самарадорлиги ўрганилди. Ҳар хил турдаги тугунли миомада ҳамда а-ГнРГга нисбатан эсмия самарадорлигини аниқлаш учун ушбу беморлар ҳам 2 та гуруҳга ажратилди: 1в-гуруҳ – пролифератив турдаги тугун аниқланган 21 нафар аёл ҳамда 2в-гуруҳ – оддий турдаги миома ташхисланган 16 нафар аёл. Олинган натижалар а-ГнРГ билан уч ой давомида даволанган 1а- ва 2а-гуруҳлар кўрсаткичлари билан солиштирилди.

Диаметри 78 мм гача бўлган йирик тугунлари бўлган беморлар 1в-гуруҳда учдан бир қисми (33,3%) ва 2в-гуруҳда тахминан бешдан бир қисми (18,8%) ташкил қилди. 1в-гуруҳга, шунингдек, аввал а-ГнРГ препаратини (бусерелин, диферелин) қабул қилган 5 нафар аёл ҳам қўшилди. Уларнинг уч нафарида тугунлар қайта ҳосил бўлди, икки нафарида бта а-ГнРГ инъекциясидан кейин тугунларнинг сезиларли кичрайгани қайд этилмади.

Ҳар иккала гуруҳдаги беморларда клиник белгилар аменорея билан ифодаланди. Эсмия қабул қилиш билан боғлиқ гипоэстрогенемия белгилари фақат 3 нафар (8,1%) беморда қайд этилди.

Динамикада УТТ ўтказиш 1в-гуруҳда эсмия қабул қилган беморларда тугунлар ўлчамлари дастлабкидан 35-50 фоизга камайганини кўрсатди. Йирик тугунлар дастлабкидан 35-50 фоизга камайган. 1в- ва 2в-гуруҳларда 2 см гача бўлган майда тугунлар даволашдан кейин бутунлай йўқ бўлиб кетган. Ўртача ўлчамдаги тугунлар беморларнинг ярмидан (56,3%) кўпида 2 бараваргача кичиклашди.

Миома тугунларидаги қон оқимини ўрганиш шуни кўрсатдики, ўртача ўлчамдаги тугунларнинг икки баравар ва ундан ортиқ кичрайиши тугун ичида қон айланишининг йўқолишига ва тугунлар атрофи кескин ёмонлашишига олиб келди, бунда РИ 0,71-0,77 ни ташкил этди, 3 ойдан кейин эса 0,9 гача кўтарилди. Тугунларнинг бир қисми аваскуляр бўлиб қолди, яъни уларда озиқлантирувчи томирлар аниқланмади, бу даволаниш самарадорлиги юқорилигидан далолатдир.

Текширувларнинг иккинчи босқичида эсмия препарати самарадорлигини аниқлаш ушбу препарат а-ГнРГ препаратларига қараганда тугунларнинг инволюцияси тезлиги, препаратнинг организм томонидан яхшироқ қабул

қилиниши нуктаи назаридан юқори натижаларни берганини кўрсатди.

Тадқиқот натижалари шундан далолат берадики, бачадон миомасини барвақт ташҳислаш ва патогенетик терапия ўтказиш жарроҳлик аралашувини дори-дармонли терапияга алмаштириш ёки унинг ҳажмини камайтириш имконини беради. Бу гистерэктомия ўтказилган беморлар сонининг қисқаришига олиб келди. Бундан ташқари, эсмиядан сўнг миомэктомия ўтказилганда қон йўқотилиши камаяди, тугунлар яхшироқ мобилизацияланади, бу эса тугунларда қон оқимининг а-ГнРГга нисбатан яққолроқ ёмонлашганига боғлиқ.

Реабилитацион даволаш учун Кукумазим препарати – кенг таъсир доирасидаги протеолитик фаоллик: некролитик, фибринолитик, яллиғланишга қарши таъсирга эга протеолитик ферментларнинг табиий комплексидан фойдаланилди. Кукумазим препаратининг МЭдан кейин электрофорез кўринишида қўлланилиши бачадон контурларининг яхшиланишига ёрдам берди, миометрийнинг нотекислиги йўқолди. Беморларни кейинги кузатиш уларда тугунларнинг қайталаниши кузатилмаганини кўрсатди, реабилитацион даволаниш ўтказилмаган назорат гуруҳида эса 16,7 фоиз ҳолларда операциядан кейин 14 ой давомида бачадон миомаси тугунлари қайта ҳосил бўлди.

Қўлланилган тадқиқот усуллари ташҳисни тўғри қўйиш, даволаш усулини танлаш, радикал операциялар сонини камайтириш имконини берди. Бу, ўз навбатида, беморнинг миомэктомияда оператив даволаниш муносабати билан стационарда бўлиш муддатининг радикал операцияга қараганда қисқароқлиги, операциядан кейинги даврда вақтинча меҳнатга лаёқатсизлик даврининг қисқаришига олиб келди.

Вақтинча меҳнатга лаёқатсизлик муддатларининг қисқаришидан иқтисодий самарадорликни ҳисоблаш Т.И.Искандаров (2005) формуласи асосида олиб борилди:

$$\mathcal{E}_{op} = (D_1 - D_2) \times (\Gamma + E) \times H - 0,15 \times K$$

Бу ерда  $D_1$  – мазкур беморнинг методика жорий этилишидан олдин меҳнатга лаёқатсизлиги кунлари ўртача сони;  $D_2$  – методика жорий этилганидан кейин мазкур касаллик бўйича меҳнатга лаёқатлилик кунларининг ўртача сони;  $\Gamma$  – битта ишловчининг ўртача кунлик иш бериши, сўм/кун;  $E$  – вақтинча меҳнат қобилиятини йўқотганлик учун нафақанинг ўртача миқдори, сўм/кун;  $H$  – жорий этиш кўлами (янги даволаш усули татбиқ этилиши кутилаётган ёки татбиқ этилган беморларнинг бир йиллик сони); **0,15** – нормал самарадорлик коэффициенти;  $K$  – мазкур усулни қўллашга тахмин этилаётган харажатлар.

Таклиф этилган текширув ва даволаш усулининг иқтисодий самарадорлиги 200 нафар беморга ўртача ҳисобланганда 13634430 сўм ёки бир беморга тахминан 70 минг сўмни ташкил қилди. Бир нафар беморга ишлатилган дори-дармонлар (эсмия буюрилганда) бўйича ўртача 2250000 сўм тежалган. Таклиф этилаётган беморларни текшириш алгоритмининг жорий этилиши ташҳислаш сифатини ошириш, репродуктив ёшдаги аёлларда миоматоз тугунлар турларини аниқлаш, комплекс аъзони сақловчи

даволанишни тўғри танлаш ҳамда 80 фоиз ҳолларда репродуктив аъзони сақлаб қолиш, 36,4 фоиз ҳолларда фертиликни тиклашга ёрдам берди. Олиб борилган тадқиқотнинг, аъзони сақловчи даволанишнинг ва репродуктив функцияни тиклашнинг ижтимоий аҳамияти аёлнинг турмуши сифати яхшиланиши, радикал операциялар частотасининг пасайишидан иборатлиги изоҳланган.

## ХУЛОСА

“Репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомасининг даволаш тактикасини танлашга замонавий ёндашув” мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, охириги 10 йил ичида репродуктив ёшдаги аёлларда бачадон миомаси билан касалланиш 34,6 фоизгача кўпайди. 65,2 фоиз ҳолларда 40 ёшгача бўлган аёлларни оператив даволаш репродуктив аъзони йўқотиш билан якунланди. Бунда гистерэктомия 39,6 фоиз ҳолларда, тотал гистерэктомия эса 25,6 фоиз ҳолларда ўтказилди. Сўнги 5 йилда МЭ частотаси бачадондаги операцияларда 5 дан 20 фоизгача ошди.

2. Пролиферацияловчи бачадон миомаси учун клиник белгиларнинг мавжудлиги, тугунларнинг бачадондаги қон билан энг яхши таъминланадиган юқори ва қуйи қисмларида жойлашуви, айниқса қўллаб турувчи даволаш тўхтатилганда, тугунларнинг қайта ҳосил бўлиши ва янгиларининг пайдо бўлиши каби ўзига хосликлар мавжуд. Оддий миомада касаллик симптомларсиз кечади, тугунлар бачадоннинг ўрча қисмида кўпроқ субсероз жойлашади.

3. Миоматоз тугун қон оқимининг доплероетрик аниқланиши даволаш усулини танлаш учун миоматоз тугуннинг турини (оддий ёки пролифератив) аниқлаш имконини беради. Пролифератив миоманинг ультратовушли ва доплероетрик маркерлари кўп сонли тугунларнинг бўлиши, тугун атрофида ва ичида қон оқимининг кучлилиги, РИ ўртача даражаси, тугунларнинг кўпроқ центрипетал ўсишидир. Оддий бачадон миомаси учун якка, аваскуляр тугунлар ва юқори резистентлик индекси хосликлари мавжуд.

4. Ёруғлик, сканерловчи электрон микроскопияси ёрдамида ўтказилган патоморфологик текширувлар пролифератив бачадон миомасида фаол ангиогенез ўчоқларининг мавжудлиги, кўп сонли неоваскуляризация ўчоқларининг ҳосил бўлиши ҳамда миоматоз тугунлар ўсиши зоналарининг шаклланиши тасдиқланди. Шунингдек, тугуннинг томирлар майдони кенгайгани ҳам аниқланди, бу пролиферацияловчи миомадаги клиник белгиларни изоҳлайди.

5. Яллиғланишга хос цитокинлар миқдорининг назоратга нисбатан ортиши (IL-6 4-5 баравар, TNF- $\alpha$  1,7 бараварга) ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг пасайиши (IL-10 1,4-2,2 баравар) миоманинг ўсиши ва пролиферациясига олиб келади. Пролиферацияловчи миомаларда VEGF миқдори юқори (2,5 баравар) бўлиб, бу ангиогенезнинг фаоллашганидан

далолат бериши баробарида тез ўсувчи миома маркери сифатида ундан фойдаланиш имконини ҳам беради. Миоматоз бачадоннинг рентген-контрастли текширувлари ҳам пролифератив бачадон миомасида томирлар кўпайганини кўрсатди.

6. Ўсиш омиллари (VEGF, TGF- $\beta$ 2) даражасининг ўзгариши иммун тизимининг бачадон миомаси патогенезидаги аҳамиятидан далолат беради. Трансформацияловчи ўсиш омили TGF- $\beta$ 2 *in vitro* тадқиқотларида бачадон миомаси хужайраларига нисбатан юқори дозага боғлиқ цитотоксик самарага эга. TGF- $\beta$ 2нинг паст концентрациялари хужайралар пролиферациясини кучайтиради, юқори концентрацияси эса тўхтатади ва апоптозни кучайтиради.

7. УТТ ва доплерометрия, VEGF, IL6, TNF- $\alpha$  ни аниқлашни ўз ичига оладиган комплекс текширув даволаш тактикасини танлаш учун миоматоз тугун турини аниқлаш имконини беради. Бунда текшириш усулининг таъсирчанлиги 96%, спецификлиги – 91% ташкил қилади. РИ клиник-лаборатория кўрсаткичлари ва VEGF ( $r=-0,37-0,63$ ) ўртасида тескари корреляцион алоқа борлиги аниқланди. Текширувлар маълумотлари асосида пролиферацияловчи миома ташҳиси тўғри қўйилишининг статистик эҳтимоли 0,87га тенг.

8. Бачадон миомасида аъзони сақловчи даволаш самарадорлиги касаллик қанчадан бери давом этаётганига, белгиларнинг бор-йўқлигига, миоманинг а-ГнРГ ва эсмия препаратлари билан даволаш қанчалик эрта бошланганига боғлиқдир. Миомани а-ГнРГ билан даволаш тугунлар ўлчамлари катта бўлмаган оддий, пролиферацияланмаган миомани даволаш учун самаралироқдир. Миомани консерватив даволашдан кейин унинг қайталаниш эҳтимоли 4,5 фоизни ташкил этади.

9. Миомани операциядан олдин эсмия ёки а-ГнРГ препарати билан 3 ой давомида даволаш миомэктомияни бажариш техникасини яхшилайти; лапароскопик МЭ тугунларнинг лапаротом энуклеациясига қараганда устунликка эга, бу қон йўқотилишининг 2,8 баравар камайиши ва операция вақтининг қисқариши (2 баравар тезроқ) билан ифодаланади. Фертиликнинг тикланиши МЭ лапароскопия йўли билан олиб борилганда 3-6 ойдан кейин, лапаротомия йўли билан олиб борилганда эса операциядан 12 ойдан кейин юз беради. Мазкур тадқиқот олиб борилаётган вақтда радикал операциялар частотаси 30% га камайди.

10. Проллифератив-фаол миомада ҳомиладорлик кўпинча оддий миомага қараганда асоратли (6,6 баравар) кечади. Миоматоз тугунларнинг пролиферацияловчи турига ҳомиладорлик пайтида тугунларнинг ўсиши ва кўпайиши, туғруқдан кейин миоманинг қайталаниши хос хусусиятдир. Бунда қайталаниш эҳтимоли хавфи 8,3 фоизни ташкил қилди.

11. Комплекс даволаш, яъни дорилар билан электрофорез қилиш ёрдамида протеолитик препаратларни қўллаб реабилитацион даволашда замонавий аъзони сақловчи даволаш самарадорлиги ошади, бачадон миомасининг қайталанишининг олди олинишига ёрдам беради. Бу 36,4 фоиз аёлларда миомэктомиядан кейин 12 ой давомида репродуктив функцияни тиклаш имконини берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Тйб.18.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**  

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**МУРАТОВА НИГОРА ДЖУРАЕВНА**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ  
МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

**14.00.01 – акушерство и гинекология  
(медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**ТАШКЕНТ– 2016**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 30.09.2014/Б2014.3-4.Tib10.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте  
Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском) размещен на веб-сайте научного совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и Информационно-образовательном портале “Ziyonet” ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

<b>Научный консультант:</b>	<b>Зуфарова Шахноза Алимджановна</b> доктор медицинских наук, доцент
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Леваков Сергей Александрович</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Пахомова Жанна Евгеньевна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Арипова Тамарахон Уктамовна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», (РФ)

Защита состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2016г. в\_\_ часов на заседании научного совета 16.07.2013.tib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. тел/факс: 99871-262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz))

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института за №\_\_\_. С диссертацией можно ознакомиться в ИРЦ (адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. тел: (99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан “\_\_”\_\_\_\_\_2016 года  
(протокол рассылки № от \_\_\_\_\_ 2016 года.).

**А.В.Алимов**

Председатель научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

**Э.А. Шамансурова**

Ученый секретарь научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

**Д.К. Нажмутдинова**

Председатель научного семинара при научном совете по  
присуждению учёной степени доктора наук,  
д.м.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Миома матки относится к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы и наблюдается у 15-20% женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) последнее десятилетие характеризуется увеличением частоты выявляемости миомы матки, в том числе и среди женщин репродуктивного возраста.

За годы независимости в процессе реформирования системы здравоохранения, особое внимание уделяется охране здоровья матери и ребенка на уровне государственной политики. Широкий охват населения в нашей стране профилактическими осмотрами позволяет своевременно выявить патологию репродуктивной системы, в том числе и миому матки.

Несмотря на проводимые в мире исследования, направленные на изучение этиологии и патогенеза миомы, на сегодняшний день многие вопросы остаются открытыми и ждут своего решения. Имеются разные, в том числе и противоречивые мнения о роли и участии гормонов в развитии миомы. Иммуногистохимические исследования показали, что содержание эстрогеновых и прогестероновых рецепторов выше в миоме, чем в здоровой ткани миометрия, но ниже, чем в эндометрии здоровой матки. Большинство исследователей связывают развитие миомы у молодых женщин с влиянием инфекции (внутриматочные контрацептивы, аборты, воспаления, инфекции, передающиеся половым путем). Последние годы ведущая роль в развитии миомы отводится иммунной системе, в частности изучается значение факторов роста и генетической предрасположенности к возникновению миомы. Требуется дальнейшего изучения развитие бесплодия у молодых женщин на фоне миомы, которое встречается в одной трети случаев. Недостаточное изучение роли и степени воздействия данных факторов, формирование миомы у женщин репродуктивного возраста, высокая пролиферативная активность узлов и вероятность их рецидива указывает на актуальность данной проблемы. В связи с появлением ультразвуковой аппаратуры с высокой разрешающей способностью стало возможным диагностировать миому в самом начале ее развития, определять кровотоки узлов, оценивать степень их пролиферативной активности.

К актуальным направлениям научных исследований также относятся вопросы лечения миомы матки. С использованием на практике таких препаратов как агонисты ГнРГ (а-ГнРГ) и селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП), на сегодняшний день миома матки лечится преимущественно консервативным путем. Недостатком консервативного лечения является низкая эффективность, наличие противопоказаний и нередко после проведения гормонотерапии отмечается рецидив миомы, особенно у женщин репродуктивного возраста. Все это свидетельствует о необходимости разработки дифференцированного индивидуализированного лечения. Ранняя диагностика миомы матки, применение современных малоинвазивных органосохраняющих

хирургических методов, совершенствование методов профилактики и реабилитации и сохранение репродуктивной функции имеет важное научно-практическое значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан за №ПП-1096 от 13 апреля 2009 года «О дополнительных мерах по охране здоровья матери и ребёнка, формирование здорового поколения» и №ПП-2221 от 1 августа 2014 года «О Государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матерей, детей и подростков в Узбекистане на 2014-2018 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики VI «Медицина и фармакология» ГНТП-10 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.**

Проводимые в мире современные научные исследования, направленные на выбор тактики лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста, проводятся в ведущих мировых научных центрах и высших образовательных учреждениях, в том числе: Universität Heidelberg, Universitätsmedizin Berlin Charite (Германия)<sup>1</sup>; Cliniques Universitaires Saint-Luc Catholic University of Louvain (Бельгия); Clinica Ginecologica EL Centro de Estudios de Obstetricia y Ginecologia Asociado, Lugo (Испания)<sup>2</sup>; Hopital St. Antoin, Assistance Publique-Hopitaux de Paris and University Paris (Франция); Medical University (Австрия), Clinica Ostetrica e Ginecologica (Италия)<sup>3</sup>; MDSL International wa OsterMed, Birmingham (Соединенное Королевство); Prywatna Klinika Polozniczo-Ginecologiczna, Bialystok (Польша); «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» и в «Научно-исследовательском центре акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта» (Российская Федерация), и Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Узбекистан).

В результате исследований, проведенных в мире по совершенствованию методов диагностики и лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста получены ряд научных результатов, в частности: определен характер дисфункции иммунной системы, ее роль в развитии

---

<sup>1</sup> Ulipristal Acetate for Symptomatic Uterine Fibroids and Myoma-Related Hypermenorrhea / Rabe T., Ahrendt H.J., Albring C., Bitzer J. et al. // Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF). J Reprod Med Endocrinol 2013; 10: Sonderheft 1: 82-101;

<sup>2</sup> Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery (PEARL I) / Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. // N Engl J Med 2012; 366: 5:409-420;

<sup>3</sup> Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II) / Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F. et al. // N Engl J Med 2012; 366: 5:421-432;

пролиферативных процессов<sup>1</sup> (Department of Public Health Sciences, Henry Ford Hospital, США); установлено участие цитокинов, показателей апоптоза в патогенезе миомы<sup>2</sup> (Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, США; Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Китай<sup>3</sup>); определена роль ростовых факторов в развитии миомы<sup>4</sup> (Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine, Япония); фактор роста высокомитогенный для одного типа клеток, может действовать как ингибитор для другого вида клеток, изучаются факторы, характеризующие пролиферативную активность миомы, которые позволят провести органосохраняющее лечение и восстановить репродуктивную функцию женщин<sup>5</sup> (Dipartimento di Science Ostetrico-Ginecologiche, Urologiche e Medicina della Riproduzione, Universita degli Studi di Napoli Federico II, Италия, Московский государственный медико-стоматологический университет<sup>6</sup>; Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, СПб, Россия; Society for Research into Infertility, Brussels, Бельгия<sup>7</sup>; ObsEva S.A.Geneva, Швейцария).

В мире по усовершенствованию методов диагностики миомы матки по ряду приоритетных направлений проводятся исследования, в том числе: изучение состояния показателей иммунной системы, изучение роли генного полиморфизма в развитии миомы, вопросы ранней диагностики и лечения миомы матки у женщин, определение типа миоматозных узлов. Актуальными являются исследования по созданию современных информативных программ диагностики, методов консервативного, а при необходимости, малоинвазивного органосохраняющего оперативного лечения.

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время основные научные исследования направлены на изучение патогенеза развития миомы и поиск эффективных методов ее лечения. Например, Чухловин А.Б., и соавт., изучили роль иммунологических и генетических факторов в патогенезе лейомиомы матки. Адамян Л.В. и соавт. (Россия) определили роль ростовых факторов, характер ангиогенеза в развитии миомы и показали эффективность лечения миомы препаратом селективных модуляторов рецепторов

---

<sup>1</sup> Wegienka G. Are uterine leiomyoma a consequence of a chronically inflammatory immune system? // *Med Hypotheses*. 2012 Aug;79(2):226-31;

<sup>2</sup> Nair S, Al-Hendy A. Adipocytes enhance the proliferation of human leiomyoma cells via TNF- $\alpha$  proinflammatory cytokine // *Reprod Sci*. 2011 Dec;18(12):1186-1192;

<sup>3</sup> Involvement of Bcl-2, Src, and ER $\alpha$  in gossypol-mediated growth inhibition and apoptosis in human uterine leiomyoma and myometrial cells / Zhu Y., Xie S.W., Zhang J.F., Zhang T.T. et al. // *Acta Pharmacol. Sin.* - 2010. - Vol. 31, №12. - P.1593-1603;

<sup>4</sup> Interleukin-10 attenuates TNF-alpha-induced interleukin-6 production in endometriotic stromal cells. Tagashira Y, Taniguchi F, Harada T, Ikeda A, Watanabe A, Terakawa N. *Fertil Steril*. 2009 May; 91(5 Suppl);

<sup>5</sup> Preoperative treatment of uterine leiomyomas: clinical findings and expression of transforming growth factor-beta3 and connective tissue growth factor. / De Falco M, Staibano S, D'Armiento FP, Mascolo M. Et al. // *Am. J Soc Gynecol Investig*. 2006 May;13(4):297-303;

<sup>6</sup> Адамян Л.В., Сонова М.М., Шамугия Н.М. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки. (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2014. - №4. - С.34-38;

<sup>7</sup> Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertility and Sterility*. 102:3 2014 Sep P.640-8.

прогестерона. Chang С.С. и соавт. (Тайвань), Park D.W., Yang К.М. (Южная Корея) и Nair S. (США) и соавт. установили, что фактор роста эндотелия сосудов, характеризующий процесс неоваскуляризации (VEGF), и трансформирующий фактор роста  $\beta 2$  (TGF- $\beta 2$ ), отражающий процессы пролиферации и апоптоза, являются маркерами развития и пролиферативной активности миомы матки. Donnez J. (Бельгия), Kazem Nouri (Австрия), Barlow D.H. (Шотландия) показали эффективность селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки и для предоперационной подготовки перед миомэктомией. Каримовым А.Х. и Ахмедовой Г.А. проведены исследования кровотока в маточных и яичниковых артериях при миоме матки, позволяющие определять риск развития осложнений миомы. Каримовым З.Д. и соавт. установлена эффективность миомэктомии в восстановлении фертильности женщин.

Несмотря на глубокие исследования проблемы патогенеза, диагностики и лечения миомы матки, проводимые во всем мире, на сегодняшний день имеется много нерешенных вопросов и проблем, требующих дальнейшего изучения. Не разработаны стандарты обследования больных миомой матки с определением типа миоматозных узлов.

Не стандартизированы методы консервативного органосохраняющего лечения, а также реабилитационного лечения и восстановления фертильности у женщин репродуктивного возраста, не реализовавших свою репродуктивную функцию. Все это свидетельствует о необходимости проведения нового исследования с применением информативных методов для разработки современных подходов в лечении миомы матки, что и определяет актуальность и приоритетность поставленной проблемы.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института 01980006703 «Усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных заболеваний у детей», а также в рамках проекта АДСС-15.26.11 «Разработка новых современных методов диагностики и органосохраняющего лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста» (2015-2017гг.).

**Целью исследования** является определение показателей регуляторных иммунных механизмов развития различных типов миоматозных узлов в зависимости от их пролиферативной активности, усовершенствование тактики дифференцированного органосохраняющего лечения и профилактики осложнений миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

**Задачи исследования:**

изучение частоты и видов оперативных вмешательств, видов и характера роста миом у женщин репродуктивного возраста путем ретроспективного и проспективного анализа;

определение характера кровотока вокруг и внутри миоматозного узла путем доплерометрии в динамике для выбора тактики лечения и мониторинга реабилитации;

изучение анатомических особенностей сосудистой архитектоники, а также патоморфологии удаленной матки и миоматозных узлов с помощью световой и сканирующей электронной микроскопии;

определение роли иммунной системы и характер ее нарушений в развитии миомы матки, предложить маркеры для определения риска пролиферации у больных до и после лечения;

исследование цитотоксического эффекта TGF- $\beta$ 2 на клетки миомы *in vitro*;

разработка и внедрение программы обследования больных с миомой матки и определение ее эффективности, установление прогностической значимости, чувствительности и специфичности предложенных маркеров, проведение корреляционного анализа взаимосвязи клинико-лабораторных показателей для оценки их эффективности;

изучение особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с миомой матки в зависимости от типа узла;

определение эффективности предложенного комплексного дифференцированного органосохраняющего лечения миомы матки по восстановлению репродуктивной функции;

определение эффективности реабилитационного послеоперационного лечения для профилактики рецидива миомы.

**Объектом исследования** являются 350 женщин репродуктивного возраста, имеющих миому матки, обследованных и получавших дифференцированное лечение.

**Предметом исследования** являются венозная кровь и сыворотка крови для изучения основных показателей иммунной системы, данные ультразвукового, доплерометрического, соноэластографического исследования, миометрий из макропрепарата удаленной матки, диагностикум – трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ 2).

**Методы исследования.** Были использованы общеклинические, функциональные ультразвуковые, иммунологические, биохимические, рентген-контрастные, клинико-морфологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

установлены особенности дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, эндотелиального фактора роста (VEGF) в зависимости от пролиферативной активности миомы;

определены иммунологические маркеры для оценки степени риска пролиферации миоматозного процесса, а в послеоперационном периоде – риска рецидива узлов;

доказан доза-зависимый цитотоксический и проапоптотический эффект трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ 2 в развитии миомы;

степень кровоснабжения миоматозных узлов при доплерометрии их кровотока является маркером для определения типа узла и мониторинга эффективности лечения;

разработан метод дифференцированного индивидуализированного лечения миомы матки в зависимости от типа миоматозных узлов, возраста женщины, состояния репродуктивной функции, наличия клинической симптоматики миомы, показана эффективность активной тактики лечения по сравнению с традиционной наблюдательной тактикой у молодых женщин с бессимптомным течением миомы;

разработано комплексное органосохраняющее лечение с применением а-ГнРГ и селективных модуляторов прогестероновых рецепторов для восстановления репродуктивной функции у больных миомой матки.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработана и внедрена программа обследования женщин с миомой матки для прогнозирования типа миоматозного узла до лечения, предложены маркеры апоптоза, пролиферации и ангиогенеза для определения типа миоматозных узлов миомы и дифференцированного подхода для комплексного лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста;

установлена эффективность программы обследования и лечения больных миомой матки, которая позволила снизить частоту развития осложнений, способствовала восстановлению репродуктивной функции, снижению частоты потери репродуктивного органа и наоборот, повышению эффективности консервативного органосохраняющего лечения;

разработано реабилитационное лечение с мониторингом состояния узлов; предложены маркеры для прогнозирования возможного рецидивирования миомы.

**Достоверность полученных результатов исследований** подтверждается современными взаимно дополняющими общеклиническими, иммунологическими, ультразвуковыми, рентгенологическими, морфологическими методами обследования и доказаны статистическими исследованиями, проведенными на достаточном количестве обследованных больных.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в ней раскрыты существенные патогенетические механизмы развития миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Определена роль иммунной системы и ее изменений в развитии миомы матки и ее различных типов, в частности, определено участие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, а также роль факторов роста в патогенезе миомы.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке алгоритма обследования больных до начала лечения путем УЗИ с доплерометрией для прогнозирования типа миоматозных узлов и проведения малоинвазивного органосохраняющего комплексного лечения, позволившего снизить частоту радикальных операций. Разработана схема комплексного дифференцированного лечения в зависимости от типа

миоматозных узлов, возраста женщины, характера ее репродуктивной функции, наличия клинической симптоматики. Выявлена связь между повышенным уровнем VEGF и усилением качества кровотока миоматозных узлов, между уровнем про- и противовоспалительных цитокинов при пролиферирующих миомах. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, факторов роста и усиленный кровоток миоматозного узла указывают на вероятность пролиферирующей миомы. Предложено комплексное реабилитационное лечение после операции, которое позволило снизить частоту рецидива миомы и потери репродуктивного органа.

**Внедрение результатов исследования.** Полученные научные результаты по современному подходу к выбору тактики лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в деятельность гинекологических отделений Андижанского областного перинатального центра и Ферганского областного перинатального центра (Заключение Министерства Здравоохранения РУз от 04 декабря 2016 года № 8Н-3/25). Внедрение алгоритма обследования в практику способствовало снижению частоты радикальных операций на 30%, сохранению репродуктивного органа в 80% и восстановлению фертильности в 36,4% случаев.

**Апробация результатов исследования.** Полученные результаты исследований доложены и обсуждены на различных Международных и Республиканских научных конференциях: The World Congress on Building Consensus on Controversies in Gynecology, Infertility and Perinatology (Istanbul, 2013); 10<sup>th</sup> Congress on the European Society of Gynecology (Brussels, 2013); 23<sup>rd</sup> European Congress of Obstetrics & Gynecology (Glasgow, 2014); 16<sup>th</sup> World congress of human reproduction (Berlin, 2015); 17<sup>th</sup> World congress of Gynecological Endocrinology (Firenze, 2016); 2 Международных конференциях стран СНГ на XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); на 7-м Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология - новые технологии» (СПб 2014); и ряде Республиканских конференций: на VIII съезде акушеров и гинекологов Узбекистана с международным участием (Ташкент, 2013); на Республиканских конференциях (Карши 2012; Самарканд 2013; Ташкенте 2015), также работа обсуждена на научном семинаре при научном совете Ташкентского педиатрического медицинского института (27 июня, 2015 г.).

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 33 научные работы. Из них 13 научных статей в том числе 10 в республиканских и 3 в зарубежных журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы, текста на 190 страницах, 28 таблиц и 50 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, определены объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, приводятся научная новизна и научно-практическая значимость результатов, обоснована достоверность полученных результатов, приведены результаты внедрения исследования в практику, список опубликованных работ и структура диссертации.

В первой главе **«Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки, характер репродуктивной функции, методы диагностики и лечения миомы матки у женщин фертильного возраста»** диссертации подробно освещены результаты исследований по теме диссертации, проведен анализ зарубежной и отечественной литературы. Таким образом, исходя из цели исследования, в обзоре проанализированы современные данные об этиологии, патогенезе и диагностике миомы матки, состоянии иммунной системы, роли различных методов диагностики для определения типа миоматозного узла, принципах современного консервативного и оперативного лечения.

Во второй главе **«Анализ методов обследования и лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста»** диссертации приведены методы исследования и сведения об обследованных больных. Ретроспективно изучены 581 истории болезни женщин, поступавших на оперативное лечение по поводу миомы матки в гинекологическое отделение Городского родильного комплекса №6 г.Ташкента за период 2002-2011 гг. Проспективное исследование включало 350 пациенток репродуктивного возраста с миомой матки у которых изучены клиническая картина, течение заболевания, состояние репродуктивной функции. После проведенного обследования и на основании данных доплерометрии кровотока узлов пациентки были разделены на 3 группы: 1-группа – 150 больных с пролиферирующей миомой матки, 2-группа – 126 больных с простой миомой матки, 3-группа – 74 беременных женщин с миоматозными узлами на матке.

В зависимости от проводимого лечения пациентки 1 и 2 групп были разделены на 3 подгруппы: а) получавших комплексное консервативное лечение с включением а-ГнРГ в течение 3 месяцев и б) в течение 6 месяцев, в) получавших препарат эсмия, являющимся селективным модулятором прогестероновых рецепторов. Беременные 3 группы после обследования также были разделены на две подгруппы: 3а - беременные с множественными узлами на матке, 3б - беременные с одним миоматозным узлом матки. Контрольную группу составили 16 здоровых женщин, и 24 здоровых беременных с аналогичными сроками гестации.

Возраст обследованных женщин колебался от 18 до 45 лет и составлял в среднем  $35,6 \pm 0,66$  лет.

Для определения факторов риска изучали сведения о перенесенных и сопутствующих заболеваниях, о менструальной функции, акушерском и гинекологическом анамнезе обследованных больных.

Наличие миомы матки подтверждалось путем УЗИ органов малого таза с доплерометрией качества кровотока вокруг и внутри миоматозных узлов на аппарате LOGIQ-400CL (датчики 5-7 МГц) и на аппарате Hitachi HIVISION Preirus (датчик V53WR10, частота 8-4 МГц). Это позволило диагностировать патологию миометрия, определить количество, размеры, расположение, характер роста и тип миоматозного узла (пролиферирующий или простой).

Для дифференцирования быстро растущей миомы применяли соноэластографию, основанную на получении изображения от тканей при их мягком сдавлении ультразвуковым датчиком (аппарат Hitachi HIVISION Preirus). При эластографическом картировании ткани мягкие, легкожимаемые картируются на экране красным, желтым и зеленым цветом. Ткани плотные и жесткие отображаются устойчивым синим цветом, что характеризует образования злокачественной природы.

Иммунологические исследования состояли в определении содержания про- (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-10, VEGF) цитокинов в сыворотке крови больных путем иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (РФ, Новосибирск). Исследования проводились в лаборатории цитокинов института иммунологии АН РУз (директор профессор Арипова Т.У.).

Культуральные исследования для определения цитотоксической роли трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ 2 проводили *in vitro* в отделе медико-генетических и иммуноферментных исследований ЦНИЛ ТМА (дир. проф. Ирискулов Б.У.). Использовалась ткань удаленной матки, полученная от больных с диагнозом пролиферирующая миома матки. Использовали протеин TGF- $\beta$ 2, лиофилизированный, производства “Life Technologies” (США). Получали временную культуру клеток миомы матки, ткань промывали и трипсинизировали 0,25% раствором трипсина. Клетки выращивали в среде RPMI-1640 с 12% эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС) в течение 3 дней. На 4 сутки выращенный клеточный материал обрабатывали трипсином, вносили в плоскодонные лунки полистиролового планшета («Динатек», США). Полученные клетки были разбиты на 5 групп, на которые воздействовали фактором TGF- $\beta$ 2 в дозе 1000 мкг/10 $\cdot$ 10<sup>6</sup>, 500 мкг/10 $\cdot$ 10<sup>6</sup>, 100 мкг/10 $\cdot$ 10<sup>6</sup>, 10 мкг/10 $\cdot$ 10<sup>6</sup> клеток в течение 60 минут и пятая группа – клетки без воздействия (контроль).

Для изучения сосудистой архитектоники матки проводили рентген-анатомическое исследование - рентгенографию удаленной матки с предварительной наливкой сосудов и контрастированием сосудистой системы раствором бария (каф. нормальной анатомии и ОХТА ТМА, профессор Сагатов Т.А.). Морфологическому исследованию с помощью световой и сканирующей электронной микроскопии подвергнуты 32 макропрепарата удаленных маток, (АО «РСЦХ им.академика В.Вахидова»,

директор д.м.н., профессор Назиров Ф.Г. и РСЦ пат.анатомии директор акад. АН РУз профессор Абдуллаходжаева М.С.)

Для световой микроскопии ткани фиксировали в 10% растворе формалина на фосфатном буфере, окрашивали гематоксилином и эозином. Светооптические микрофотографии получали на микроскопе Axioscop 40 – ZEISS», сопряжённом с цифровой камерой.

Для электронной сканирующей микроскопии (СЭМ) ткань фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида, с дофиксацией четырёхокисью осмия на фосфатном буфере, обезвоживали в спирте-ацетоне и высушивали методом критической точки в аппарате НСР-2. Напыление золотом проводили в аппарате IB-2. Просмотр в электронном микроскопе Hitachi-S405.

Для консервативного лечения миомы применяли препараты а-ГнРГ (бусерелин-депо 3,75мг в/м каждые 28 дней 3-6 курсов) и препарат эсмия (5 мг по 1 таб. ежедневно в течение 84 дней). Для реабилитационного лечения применяли препарат Кукумазим отечественного производства - природный комплекс протеолитических ферментов, обладающий протеолитической активностью, в виде электрофореза.

Полученные данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012 с расчетом стандартных статистических показателей (M, m,  $\sigma$ ) по критерию равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Оценку информативности диагностических критериев (чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая значимость) и относительного риска (RR) осуществляли по Р.Флетчер. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

В третьей главе **«Клиническая картина миомы матки, современные методы диагностики и виды оперативного лечения»** диссертации представлены результаты ретроспективного и проспективного исследования, которые показали, что количество операций по поводу миомы возросло за последние годы и составляет одну треть от общего числа гинекологических операций. Миома часто являлась причиной удаления матки у женщин старше 40 лет по поводу симптомных миом. Отмечено увеличение частоты органосохраняющей операции - миомэктомии (МЭ) у молодых женщин с бесплодием. Операции проведены в репродуктивном возрасте у 23,7%, из них 4,5% - в возрасте до 30 лет. Гистологические исследования показали, что за последние 5 лет отмечается повышение частоты пролиферативно-активной миомы до 47-55%.

Проспективные исследования были проведены с 2012 по 2014гг. у 350 женщин репродуктивного возраста с миомой матки. Во 2 и 3 группах женщины в возрасте до 35 лет составили половину пациенток, а в 1 группе - 36,3%. Женщин старше 35 лет было больше в 1 группе - 63,7%, из них в возрасте 40-45 лет – 42,3%.

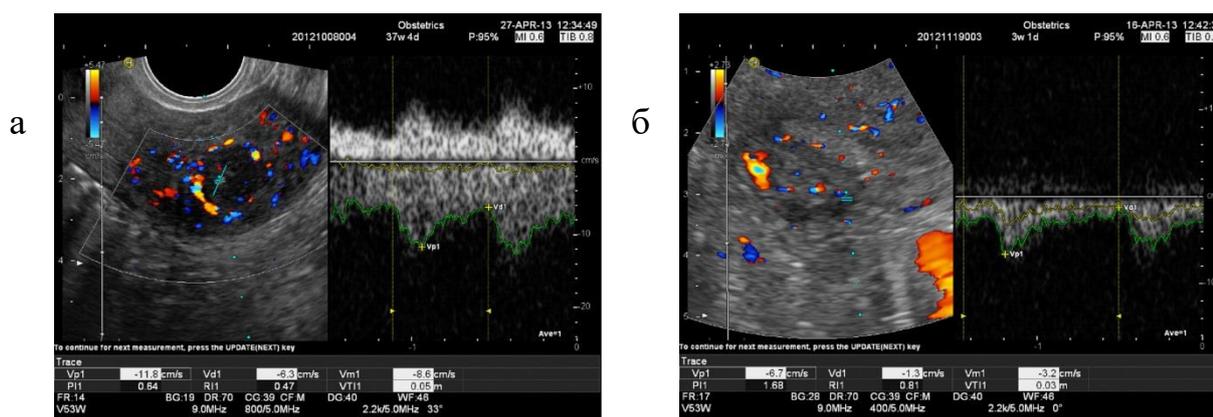
В соматическом анамнезе обследованных превалировала высокая частота воспалительных заболеваний по сравнению с контрольной группой.

Индекс перенесенных заболеваний у обследованных превышал данные контрольной группы на 30%.

Причиной обследования были жалобы на нарушения менструально-овариального цикла (МОЦ), причем чаще у пациенток 1 группы (у 55,0%), чем во 2 группе (у 40,5%) ( $p < 0,05$ ), бесплодие, боли, нарушение функции соседних органов. Давность заболевания составляла от 1 года до 13 лет. Клинические проявления заболевания были отмечены пациентками в течение 3-4 лет, которым предшествовало бессимптомное течение.

Изучение репродуктивного анамнеза показало, что частота родов была достоверно ниже в 1 группе ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной и 3 группах, а частота репродуктивных потерь выше по сравнению с другими группами, при этом выкидышей было достоверно больше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем. Длительность бесплодия составляла от 1 года до 8 лет (26,8%). Воспалительные заболевания матки и придатков чаще выявлены в 1 группе (45,8%). Следовательно, факторами риска развития миомы матки у обследованных являлись отягощенный соматический анамнез, высокий индекс заболеваемости, нарушения МОЦ, воспалительные заболевания матки и придатков, высокая частота репродуктивных потерь, бесплодие, гормональное стимулирующее лечение.

При УЗИ матки количество узлов у одной пациентки колебалось от 1 до 3 при простых миомах и 3-9 узлов при пролиферирующих миомах. Только УЗИ не позволяет определить тип узла – простой или пролиферирующий. Изучение кровотока вокруг узла миомы выявило, что у пациенток 1-группы ИР составлял в среднем  $0,47 \pm 0,01$ , что указывает на хорошее кровоснабжение узла (рис.1а). При размерах узла 25 мм и более определялся внутриузловой кровоток в питающем сосуде узла (ИР  $0,57 \pm 0,01$ ), что характерно для пролиферирующей миомы. После проведения комплексного лечения ИР повышался до  $0,79 \pm 0,01$  (рис.1б).



**Рис.1. Изменение качества кровотока миоматозного узла до (а) и после лечения (б).**

У пациенток 2-группы кровотоки вокруг узла были хуже, ИР повышен и составлял в среднем  $0,80 \pm 0,02$ , что достоверно выше, чем в 1 группе

( $p < 0,001$ ), что характеризует простой, непролиферирующий тип миомы. После лечения ИР составлял  $0,87 \pm 0,03$ .

Таким образом, доплерометрия в динамике позволяет установить тип узла и определить эффективность лечения.

Пролиферирующая миома чаще располагается в зонах с лучшим кровоснабжением – в верхней и нижней трети матки, со смешанным типом узлов и ИР ниже 0,56. Для бесплодия на фоне миомы характерно сочетание простых и пролиферирующих узлов, расположенных интрамурально, деформирующих полость матки.

Соноэластографию применяли при быстром росте узлов. При простых миомах со сниженным кровотоком определяли зеленый паттерн. Преимущественно синий с зеленым паттерн определяли при пролиферирующей миоме с большим количеством сосудов, только синий паттерн, характерный для саркомы, не был выявлен.

В четвертой главе «Современные подходы к оперативному лечению миомы матки и морфофункциональная характеристика миоматозной матки» диссертации приводятся результаты оперативного лечения. Всего оперативное лечение проведено у 84 пациенток 1 и 2 групп, из них чаще всего - МЭ (64,3%) путем лапароскопии у 38,9% больных, и у 61,1% - путем лапаротомии. Изучена продолжительность операции МЭ и объем кровопотери у пациенток, получавших предварительно лечение а-ГнРГ в течение 3-х (1а и 2а группы) или 6 месяцев (1б и 2б) или препаратом эсмия (1в и 2в). Наилучшие показатели были при МЭ после предоперационной подготовки а-ГнРГ или эсмия в течение 3-х месяцев. Средняя продолжительность лапароскопической МЭ ( $19,2 \pm 0,7$  мин) была в 2 раза короче, чем при лапаротомном удалении у пациенток 1 группы за счет повышенной кровоточивости ложа при энуклеации узлов. В 1а и 2а-группах кровопотеря при лапароскопическом выполнении операции была в 2,8 раза меньше, чем при лапаротомном ( $135,8 \pm 2,86$  мл), а в 1б и 2б-группах - в 1,8 раз больше, чем при такой же операции в 1в- и 2в-группе у больных после приема эсмия (при этом узлы выделялись легко, с минимальной кровопотерей).

Для определения морфофункциональных особенностей и строения сосудистого русла миоматозной матки нами проведены: рентген-анатомические исследования, морфометрия, световая и сканирующая электронная микроскопия. Рентген-анатомические исследования показали, что сосудистая сеть миоматозной матки деформирована, направление сосудов хаотичное.

Изучение рентгенограмм и сопоставление их с гистологическими исследованиями (диаметр, калибр сосудов и общая площадь сосудистого русла) показало, что при пролиферирующих миомах сосудистое русло в зоне узлов более выраженное, с крупными питающими сосудами и множеством мелких сосудов, характеризующими неоваскуляризацию. Гистологические исследования показали, что наиболее часто выявлялась фибромиома от 58,5% до 77%, что характерно для простой миомы, а пролиферирующая или

растущая миома – несколько реже.

Наши исследования подтвердили связь ангиогенеза в миоме матки с ее морфо- и патогенезом. В пролиферирующих миомах матки и в окружающем ее миометрии, в отличие от простых миом, формируются множественные «зоны роста» вокруг сосудов, процессы пролиферации миоцитов и эндотелиоцитов, что свидетельствует об интенсивных процессах гиперплазии и активном неоангиогенезе (рис.2, рис.3).

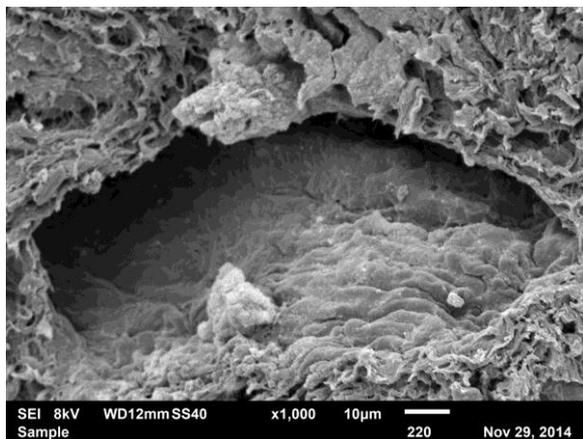


Рис 2. Субсерозная лейомиома. Внутренняя поверхность сосуда со слоем эндотелия СЭМ. Ув. x1000

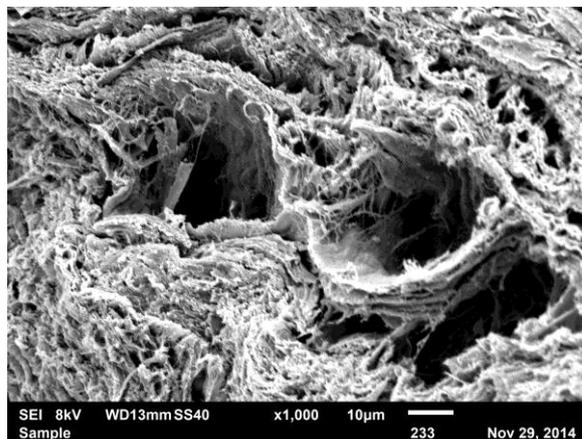


Рис. 3. Субмукозная лейомиома. Внутренняя поверхность сосуда со слоем эндотелия. СЭМ. Ув. x1000

Этим объясняются клинические особенности пролиферирующих миом: множественный характер роста, быстрый рост размеров матки и, как правило, большие размеры узлов.

Результаты исследования подтвердили наличие нескольких путей патогенеза простой и пролиферирующей миомы матки. Гистологическими критериями для дифференциальной диагностики простых и пролиферирующих миом матки с позиций ангиогенеза и ангиоархитектоники являются: число «сосудистых ножек» миоматозных узлов; степень развития сосудистой сети, морфологические особенности строения стенок сосудов узлов и сосудов в окружающем узле миометрии.

Изучение результатов лечения а-ГнРГ и эсмия подтвердили, что применение этих препаратов приводит к уменьшению размеров миоматозных узлов, особенно эффективно при простой миоме (на 45-50%) по сравнению с пролиферирующей (на 36%). Повышение ИР свидетельствует о происходящих склеротических изменениях в узлах под действием препаратов. Таким образом, нами показано влияние а-ГнРГ и СМРП на ангиогенез и обоснована целесообразность их применения перед операцией.

В пятой главе «Состояние иммунной системы у женщин с миомой матки и роль факторов роста в развитии миомы» приведены результаты иммунологических исследований. Нами было изучено содержание провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-10, VEGF) цитокинов в сыворотке крови у 52 пациенток, которые после

предварительного обследования были разделены на 2 группы: 1-группа - 30 пациенток с пролиферирующей и 2-группа – 22 пациентки с простой миомой. Контрольную группу составили 16 здоровых женщин.

Определение уровня провоспалительных цитокинов у больных с пролиферирующей и простой миомой выявило достоверное повышение в 1,5-2 раза IL-2 ( $p<0,001$ ) и IL-6 ( $p<0,05$ ) по сравнению с контролем. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 был значительно ниже, чем провоспалительных ( $p<0,001$ ) (табл.1).

**Таблица 1.**  
**Изменение уровня цитокинов до лечения (M±m)**

Цитокины	Контрольная группа, n=16	1 группа с пролиферирующей миомой, n=30	2 группа с простой миомой, n=22
<b>Провоспалительные цитокины</b>			
IL-1β	9,3±0,91	13,6±0,58 <sup>*,^^^</sup>	11,4±0,54
IL-2	3,1±0,55	9,8±1,05 <sup>***,&amp;</sup>	8,5±1,15 <sup>***</sup>
IL-6	1,7±0,26	7,0±1,13 <sup>***</sup>	5,3±1,16 <sup>**</sup>
TNF-α	7,2±0,77	10,2±1,1 <sup>**</sup>	10,5±1,23 <sup>**</sup>
<b>Противовоспалительные цитокины</b>			
IL-10	3,4±0,31	7,3±0,86 <sup>***,^</sup>	4,5±0,36

**Примечание:** \* - достоверно по сравнению с контролем (\* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ ; \*\*\* -  $p<0,001$ )  
^ – достоверно по сравнению со 2 группой (^ -  $p<0,05$ ; ^^ -  $p<0,01$ ; ^^ -  $p<0,001$ )  
& – достоверно по сравнению с данными до лечения (& -  $p<0,05$ ; && -  $p<0,01$ ; &&& -  $p<0,001$ )

Избыточное содержание провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-6 способствует поддержанию воспалительного процесса, а их повышение - развитию воспалительного ответа на рост узлов миомы, особенно при ее пролиферирующем типе.

Вместе с тем, уровень противовоспалительного цитокина IL-10 во 2-группе был только в 1,4 раза выше контроля. Снижение уровня IL-10 способствует экспрессии провоспалительных цитокинов. Последние в свою очередь начинают действовать через свои рецепторы на иммунокомпетентные клетки на ранней стадии воспалительного ответа, запуская при этом специфический иммунный ответ.

После проведенного лечения у пациенток 2-группы уровень провоспалительных цитокинов приблизился к контролю (табл.2). Это также указывало на отсутствие риска рецидива миомы. У пациенток 1 группы после МЭ уровень некоторых цитокинов достоверно отличался от показателей до лечения: IL-1β ( $p<0,01$ ), IL-6 ( $p<0,05$ ), TNFα ( $p<0,05$ ).

**Таблица 2.**

**Изменение уровня цитокинов после лечения (M±m)**

Цитокины	Контрольная группа, n=16	1 группа с пролиферирующей миомой, n=14	2 группа с простой миомой, n=8
Провоспалительные цитокины			
IL-1β	9,3±0,91	9,4±0,85	9,3±1,0
IL-2	3,1±0,55	7,2±0,68	6,5±1,2 <sup>&amp;&amp;</sup>
IL-6	1,7±0,26	5,3±1,01 <sup>**</sup>	1,7±0,1 <sup>&amp;&amp;</sup>
ФНО-α	7,2±0,77	19,0±1,28 <sup>***,&amp;</sup>	19,4±3,71 <sup>***,&amp;</sup>
Противовоспалительные цитокины			
IL-10	3,4±0,31	5,6±0,76 <sup>&amp;</sup>	3,9±0,37

**Примечание:** \* - достоверно по сравнению с контролем (\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001)  
 ^ – достоверно по сравнению со 2 группой (^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001)  
 & – достоверно по сравнению с данными до лечения (& - p<0,05; && - p<0,01; &&& - p<0,001)

Показатели IL-2 и IL-10 после лечения оказались ниже, чем до лечения, но различия не были достоверными (p>0,05). Следовательно, у этих пациентов имелся еще риск на рецидив миомы.

В последние годы доказана роль ангиогенеза в формировании опухолей в органах репродуктивной системы, поэтому исследования направлены на выявление различных молекулярно-биологических факторов, отвечающих за возникновение, рост и метастазирование опухоли для определения их возможной диагностической и прогностической значимости, оценки эффективности проводимого лечения. Одним из таких маркеров ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF). Показано, что при воспалительных процессах уровень VEGF потенцируется рядом провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкином-1β, фактором роста фибробластов и трансформирующим фактором роста (ФРФ и ТФР).

Нами выявлены различия по уровню VEGF в сыворотке крови больных (табл.3).

**Таблица 3.**

**Показатели VEGF до и после лечения (M±m)**

Группы	Контрольная группа n=16	1 группа с пролиферирующей миомой, n=30	2 группа с простой миомой, n=22
До лечения	47,1±2,3	116,2±4,6 <sup>***,^^^</sup>	66,6±2,55 <sup>***</sup>
После лечения	-	69,6±2,85 <sup>***,&amp;&amp;&amp;,^</sup>	46,9±1,84 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>

**Примечание:** \* - достоверно по сравнению с контролем (\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001)  
 ^ – достоверно по сравнению со 2 группой (^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001)  
 & – достоверно по сравнению с данными до лечения (& - p<0,05; && - p<0,01; &&& - p<0,001)

Уровень VEGF был в 1 группе в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ), а во 2 - в 1,5 раза выше, чем в контроле ( $47,1 \pm 2,3$  нг/мл). Уровень его также был достоверно выше в 1 по сравнению со 2 группой ( $p < 0,001$ ). Такое различие подтверждает, что при пролиферирующих миомах имеет место активный процесс неоангиогенеза, способствующий образованию новых узлов, по сравнению с простыми миомами.

Для изучения зависимости между показателями уровня VEGF в сыворотке крови и показателем ИР в сосудах миоматозных узлов нами проведен корреляционный анализ (табл. 4).

Выявлена обратная средней силы связь в 1 и во 2 группе, а после лечения – прямая связь при простой миоме. Корреляционный анализ подтвердил обратную связь между показателем VEGF и ИР, указывающим на степень васкуляризации узла.

**Таблица 4.**  
**Показатели Пирсона (r) между уровнем VEGF и ИР**

Показатель	До лечения			После лечения		
	VEGF	ИР	r	VEGF	ИР	r
Пролиферирующий тип	$116,2 \pm 4,6$	$0,47 \pm 0,01$	-0,63	$69,6 \pm 2,85$	$0,65 \pm 0,01$	0,1
Простой тип	$66,6 \pm 2,55$	$0,78 \pm 0,02$	-0,39	$46,9 \pm 1,84$	$0,82 \pm 0,01$	0,6
P	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01

**Примечание:** \* - достоверно по сравнению со 2 группой

При пролиферирующей миоме определение VEGF - положительная прогностическая значимость составляет 87%, отрицательная прогностическая значимость – 13%, доверительный интервал (ДИ) составлял 106,8-125,5, доверительная точность (ДТ) - 95%, статистическая вероятность оценки риска (ОР) – 86,7%, оценка шансов (ОШ) – 4,7. В послеоперационном периоде оценка риска рецидива миомы составила 31,8%.

При простой миоме определение VEGF - положительная прогностическая значимость составляет 77%, отрицательная прогностическая значимость – 23%, ДИ составлял 61,3-71,9, ДТ - 95%, статистическая вероятность оценки риска пролиферативной активности (ОР) – 33,3%, ОШ – 1,7.

Одним из основных факторов роста, вовлеченных в патогенез миомы матки, является трансформирующий фактор роста (TGF), являющийся мультифункциональным цитокином, играющим ключевую роль в осуществлении и регуляции таких механизмов, как клеточная миграция, пролиферация и дифференцировка тканей, воспалительный процесс и др.

Нами были проведены исследования по определению цитотоксической активности фактора TGF- $\beta 2$  в отношении временной культуры клеток, полученных из образцов пролиферирующей миомы матки, в зависимости от воздействующей дозы *in vitro* (табл. 5). Результаты показали, что TGF- $\beta 2$  в

процессе роста миомы способен, при определенных условиях и дозы воздействия, супрессировать опухолевой рост. Наибольшая эффективность подавления жизнедеятельности трансформированных клеток наблюдалась при воздействии фактора TGF-β2 в дозе 1000 мкг/10·10<sup>6</sup> клеток. Обладая выраженным доза-зависимым цитотоксическим эффектом в отношении клеток пролиферирующей миомы матки, фактор TGF-β2 способен индуцировать появление апоптозных клеток.

**Таблица 5.**

**Цитотоксическая активность фактора TGF-β2 в отношении клеток пролиферирующей миомы матки в условиях in vitro**

№	Группа/ доза TGF-β2	кол-во клеток	погибшие, %	апоптоз, %	живые, %
1	TGF-β2, 1000 мкг/10·10 <sup>6</sup> клеток	1000	56,5±4,5*	3,0±0,4*	41,0±5,0*
2	TGF-β2, 500 мкг/10·10 <sup>6</sup> клеток	1000	41,0±5,0*	3,0±0,8*	56,0±4,0*
3	TGF-β2, 100 мкг/10·10 <sup>6</sup> клеток	1000	32,5±3,0*	2,0±0,4*	66,5±4,5*
4	TGF-β2, 10 мкг/10·10 <sup>6</sup> клеток	1000	21,0±2,0	2,0±0,4*	77,0±2,0
5	Контроль	1000	19,5±1,5	0	80,5±1,5

**Примечание:** \*- p<0,05 по сравнению с контролем

Таким образом, результаты исследований показали, что применение современных иммунологических методов исследования свидетельствуют об участии иммунной системы в патогенезе миомы матки, роли неоангиогенеза в пролиферации миомы, позволяют уточнить механизмы развития различных типов миоматозных узлов. Снижение уровня цитокинов противовоспалительной защиты и повышение провоспалительных цитокинов способствует росту и пролиферации миомы. Результаты культуральных исследований подтверждают участие факторов роста в патогенезе миомы. Определен доза-зависимый эффект TGF-β2 на культуру миоцитов. Определение уровня VEGF до лечения может быть использовано в качестве критерия активности роста миоматозных узлов для диагностики типа миомы, а выявление его снижения после лечения - для оценки эффективности консервативной терапии миомы и в качестве прогностического маркера, т.е. прогнозировать риск развития рецидива миомы. Одновременное проведение доплерометрии кровотока в узле в динамике лечения подтверждает полученные результаты.

В шестой главе «**Особенности течения беременности и родов у женщин с миомой матки**» представлены результаты исследования течения беременности и родов у женщин с миомой матки и влияние беременности на состояние миоматозных узлов. Всего под наблюдением было 74 беременных (3 группа), поступавших на стационарное лечение во время гестации и на роды в ГРК№6 г.Ташкента. Средний возраст их составил 34,2±0,8 лет. Первородящие женщины составили 24,3% обследованных, остальные пациентки были повторнородящими. У 80% беременных миома матки была выявлена до, а у остальных – во время беременности.

В анамнезе у повторнобеременных предыдущие беременности завершались родами в 56,1% случаев. Репродуктивные потери в виде искусственных абортов (21,3%), самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся беременности и преждевременных родов (9,7%, 6,9%, и 3,7% соответственно) были достоверно чаще, чем у пациенток контрольной группы. У девяти (12,2%) из них было вторичное бесплодие, по поводу которого они неоднократно получали гормональное лечение, стимулирующую терапию. Следовательно, отягощенный репродуктивный и гинекологический анамнез могли быть фактором риска развития миомы у данных пациенток.

На основании УЗИ и доплерометрии беременные были разделены на две подгруппы: 3а подгруппа - 36 беременных с несколькими узлами, 3б подгруппа – 38 беременных, у которых до и во время беременности был только 1 узел. Наиболее частым осложнением была клиника угрозы прерывания беременности (в 3а-группе – 69,4% и в 3б подгруппе – 34,2%). В 3а подгруппе беременность завершилась самопроизвольным выкидышем у 13,9% женщин, у остальных родов, но клиника угрожающих преждевременных родов наблюдалась практически у всех пациенток. В 3б подгруппе беременность протекала без особых отклонений.

УЗИ матки выявили у пациенток наличие миоматозных узлов преимущественно субсерозной локализации в теле матки, в 4 случаях у края плацентарной площадки, в остальных случаях в отдалении от нее. Следовательно, прикрепление плодного яйца и плацентация происходит на участках с лучшим кровотоком, а появление новых узлов во время беременности происходит там, где снижен кровоток, меньше кровеносных сосудов.

Размеры узлов у пациенток 3а подгруппы колебались от 7 до 80 мм, количество узлов, выявленных на УЗИ, было от 3-х до 7. Во всех случаях отмечена повышенная двигательная активность плода и повышение тонуса матки, у 19,4% пациенток выявлена гипотрофия плода.

Допплерометрия фетоплацентарного комплекса и узлов выявили нарушение маточно-плодово-плацентарного кровообращения (МППК) I-степени только у 19,4% пациенток 3а и 1 беременной 3б групп. При размерах узла более 35мм определялся внутриузловой кровоток, ИР в сосудах небольших узлов колебался от 0,55 до 0,59, а в более крупных и множественных узлах ИР в питающем сосуде узла был в пределах 0,39 – 0,44, что позволило отнести узлы миомы к пролиферирующему типу. У пациенток 3б подгруппы кровоток в узлах характеризовался относительно высоким ИР, колебался в пределах 0,64 – 0,69, что характерно для простых узлов.

Динамическое УЗ наблюдение выявило, что в 3б подгруппе количество и размеры узлов не увеличились. В 3а подгруппе отмечены увеличение узлов в 1,5-2 раза у 33,3% беременных, особенно после 20 недель гестации и увеличение количества узлов у 13,9%. Это позволило отнести миому

беременных 3а подгруппы к пролиферирующему типу, а у беременных 3б подгруппы – к простому типу.

60 беременных были родоразрешены путем операции кесарево сечение. Показаниями к операции были акушерские осложнения (43), наличие множественной миомы матки (13), нарушение питания узла (2). Объем операции был преимущественно органосохраняющим, МЭ произведена у 54 (90%) женщин. Только у 6 (10%) женщин с множественной миомой произведена ампутация матки без придатков, ввиду развившегося гипотонического кровотечения.

Масса-ростовые показатели новорожденных в целом соответствовали гестационному возрасту. Только у 7(19,4%) беременных 3б-группы масса детей соответствовала гипотрофии 1-степени. Анализ показал, что наличие миомы матки может оказать влияние на течение беременности и родов. Для пролиферирующего типа миоматозных узлов у беременных характерно повышение ангиогенеза и снижение ИР, что приводит к их росту и увеличению количества узлов. Для диагностики нарушения питания миоматозного узла и решения вопроса об оперативном лечении наиболее информативным методом является УЗИ с доплерометрией кровотока узла.

В седьмой главе «**Дифференцированный подход к лечению миомы матки в зависимости от типа узлов**» представлены результаты проведенного лечения. В выборе метода лечения больных миомой матки мы осуществляли дифференцированный подход, который определяется различными факторами: возрастом больных, клиническими проявлениями, размерами и локализацией миоматозных узлов, интенсивностью роста опухоли, состоянием репродуктивной функции и другими параметрами.

Под нашим наблюдением было 121 женщина с миомой матки, получавшие медикаментозное лечение. После проведенного обследования пациентки были разделены на 2 группы: 1 группа - 69 женщин с пролиферирующим типом узлов и 2 группа - 52 женщин с простым типом узлов. Из них 54 женщины имели бесплодие. Клинические исследования проводили в 2 этапа.

#### **I-этап исследований:**

1. Осуществляли подбор длительности курса лечения миомы а-ГнРГ (3 и 6 месяцев) и определяли его эффективность.

2. Определяли особенности хирургического лечения и величину кровопотери при выполнении миомэктомии после 3-х и 6-ти месячного курса лечения препаратом а-ГнРГ.

В зависимости от вида проводимого медикаментозного лечения пациентки были разделены на подгруппы: 1а и 2а, получавшие медикаментозное лечение а-ГнРГ в течение 3-х месяцев, 1б и 2б, получавшие лечение этим же препаратом, но в течение 6 месяцев.

Препарат а-ГнРГ, вводили внутримышечно каждые 4 недели в течение 3 или 6 месяцев непрерывно. Клиническая картина у всех пациенток 1 и 2 групп была однотипной, характеризовалась аменореей и признаками гипострогенемии (потливость - 36,9%, ощущение «приливов» - 22,6%, снижение либидо -14,3%). Клинические проявления были более выражены у пациенток

1б и 2б подгрупп, получавших а-ГнРГ в течение 6 месяцев.

УЗИ мониторинг за уменьшением объема миоматозных узлов проводился одновременно с доплерометрией.

Так, до лечения пациенток 1-а, 1-б групп ИР составлял от 0,48 до 0,52. После применения этого препарата в течение 3-х месяцев ИР повысился при пролиферирующей миоме до 0,62-0,68, что свидетельствовало об ухудшении кровотока вокруг миоматозного узла, наряду с уменьшением его размеров. Во 2-а и 2-б группе ИР до лечения составлял от 0,50 до 0,55, после 6-ти месяцев - 0,68-0,80, при этом на УЗИ после 6-ти инъекций а-ГнРГ не отмечено существенного уменьшения размеров узлов, как это было после первых 3-х инъекций. При этом ИР при простой миоме достоверно повышался ( $P < 0,05$ ), а при пролиферирующей - повышался до 0,57-0,64, но различия с данными до лечения были не достоверны. В целом размеры узлов уменьшались по сравнению с исходными на 31-42%.

После лечения для профилактики рецидива миомы пациенткам 1 и 2 групп были назначены препараты оральных контрацептивов (КОК) от 3-х до 6 месяцев. Динамическое УЗИ-наблюдение за размерами узлов, характером кровотока в узлах показал, что перевод пациенток 1-группы на препараты КОК не вызвал рецидива образования узлов, не привел к улучшению кровоснабжения и изменению ИР у 89,3% пациенток. У 10,7% пациенток размеры узлов не изменились, но ИР был выше исходного только на 25%, тогда как у остальных пациенток - на 40-42% от исходной величины. Это было расценено нами как риск на рецидив миомы.

## **II-этап исследований**

1. Определение сравнительной эффективности а-ГнРГ и препарата эсмия (5 мг в течение 84 дней).

2. Подбор тактики лечения в зависимости от характера репродуктивной функции.

Нами проведены исследования по оценке эффективности лечения препаратом эсмия у 37 женщин с миомой матки. Для определения эффективности эсмия при различных типах миомы, а также для сравнения с эффективностью терапии а-ГнРГ эти пациентки также были разделены на 2 группы: 1в – 21 женщина с пролиферирующим типом узла и 2в группа – 16 женщин с простым типом миомы. Полученные результаты сравнивали с показателями 1а и 2а групп, получавших лечение а-ГнРГ также в течение трех месяцев.

Пациенты с крупными узлами до 78 мм в диаметре составляли одну треть в 1-в группе (33,3%) и около одной пятой (18,8%) – во 2-в группе. В 1-в группу были включены также 5 женщин, получавших прежде препараты а-ГнРГ, у троих из них имел место рецидив узлов и у двух – отсутствие уменьшения узлов после 6 инъекций.

Клинические проявления у пациенток обеих групп характеризовались аменореей. Признаки гипоэстрогемии на фоне приема эсмии отмечали только 3 (8,1%) пациентки.

Динамическое УЗИ показало, что в 1-в группе применение эсмии вы-

звало уменьшение размеров узлов на 35-50% от исходного. Крупные узлы уменьшались на 30-35% от исходных. Узлы размерами до 2 см в 1в и 2в группах после лечения не определялись. Узлы средних размеров уменьшались в 2 раза более чем у половины пациенток (56,3%).

Исследование кровотока узлов миомы показало, что уменьшение узлов средних размеров наполовину и более приводило к исчезновению внутри-узлового и резкому ухудшению кровотока вокруг узлов, ИР при этом составлял 0,71-0,77, а через 3 месяца повышался до 0,9. Часть узлов становилась аваскулярными, что указывает на хорошую эффективность лечения.

Второй этап исследований с определением эффективности эсмия показал, что последний имеет лучшие результаты по сравнению с препаратами а-ГнРГ по скорости инволюции узлов, по лучшей переносимости препарата.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что ранняя диагностика и проведение патогенетической терапии миомы матки могут заменить оперативное лечение на медикаментозное или значительно уменьшить его объем. Все это позволило сократить число пациенток, подвергшихся гистерэктомии. Проведение МЭ после эсмии характеризуется меньшей кровопотерей, лучшей мобилизацией узлов, что обусловлено более значимым ухудшением кровотока в узлах по сравнению с а-ГнРГ.

Для реабилитационного лечения применяли препарат Кукумазим - природный комплекс протеолитических ферментов, обладающий протеолитической активностью широкого спектра действия: некролитической, фибринолитической, противовоспалительной. Применение Кукумазима в послеоперационном периоде в виде электрофореза на область низа живота после МЭ способствовало улучшению контуров матки, исчезновению неоднородности миометрия.

Дальнейшее наблюдение за пациентками показало, что рецидива узлов у них не наблюдалось, а у группы сравнения, не получавших реабилитационное лечение, в 16,7% имели рецидив узлов миомы в течение 14 месяцев после операции.

Проведенные нами методы исследования позволили правильно поставить диагноз, подобрать метод лечения, снизить частоту радикальных операций. Это в свою очередь привело к достижению экономического эффекта в виде сокращения сроков пребывания больной в стационаре после операции МЭ по сравнению с радикальной операцией, сокращением временной нетрудоспособности в послеоперационном периоде.

Расчёт экономической эффективности от сокращения сроков временной нетрудоспособности производился по формуле Т.И. Искандарова (2005):

$$Э_{вр} = (D_1 - D_2) \times (Г + E) \times Н - 0,15 \times K$$

где  $D_1$  – среднее число дней нетрудоспособности одного больного по данному заболеванию до внедрения методики;  $D_2$  – среднее число дней трудоспособности по данному заболеванию после внедрения;  $Г$  – среднедневная выработка одного работающего, сум/день;  $E$  – средний размер пособия по ВУТ, сум/день;  $Н$  – масштаб внедрения (число больных в год, на

которых ожидается распространить или уже распространён новый метод лечения); **0,15** - нормальный коэффициент эффективности; **K** - предполагаемые затраты на внедрение данного метода.

В среднем экономическая эффективность предложенного метода обследования и лечения на 200 больных составила 13634430 сум или на одну больную около 70 тыс.сум. Экономия по медикаментам на одну пациентку (при назначении эсмия) в среднем составляет 2250000 сум.

Внедрение предлагаемого алгоритма обследования больных в практику позволило повысить качество диагностики, определить типы миоматозных узлов, проводить медикаментозное лечение, снизить частоту радикальных операций на 30%, в 80% случаев сохранить репродуктивный орган и в 36,4% восстановить фертильность. Социальная значимость проведенного обследования, органосохраняющего лечения и восстановления репродуктивной функции заключается в улучшении качества жизни женщины, в снижении частоты радикальных операций.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Современные подходы к выбору тактики лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста» представлены следующие выводы:

1. Результаты исследований показали, что за последние 10 лет отмечен рост заболеваемости миомой матки у женщин репродуктивного возраста до 34,6%. В 65,2% случаев оперативное лечение у женщин до 40 лет завершалось потерей репродуктивного органа. При этом гистерэктомия произведена в 39,6% случаев, а тотальная гистерэктомия - в 25,6%. За последние 5 лет возросла частота МЭ - от 5 до 20% операций на матке.

2. Для пролиферирующей миомы матки характерно наличие клинической симптоматики, расположение узлов в верхней и нижней трети тела матки, характеризующихся лучшим кровоснабжением, рецидивирование и появление новых узлов, особенно при прекращении поддерживающего лечения. Для простой миомы характерно бессимптомное течение, расположение узлов в средней трети тела матки преимущественно субсерозно.

3. Допплерометрическое определение кровотока миоматозного узла позволяет определить тип миоматозного узла (простой или пролиферирующий) для выбора метода лечения. Ультразвуковыми и доплерометрическими маркерами пролиферирующей миомы являются наличие множества узлов, усиленный кровоток вокруг и внутри узла, средний уровень ИР, преимущественно центрипетальный рост узлов. Для простой миомы матки характерны одиночные, аваскулярные узлы с высоким индексом резистентности.

4. Патоморфологические исследования, проведенные путем световой и сканирующей электронной микроскопии, подтвердили наличие активных очагов ангиогенеза в пролиферирующей миоме матки с образованием

многочисленных очагов неоваскуляризации и формированием зон роста миоматозных узлов. Установлено также увеличение площади сосудистого русла узла, что объясняет клиническую симптоматику при пролиферирующей миоме.

5. Повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6 в 4-5 раз, и TNF- $\alpha$  в 1,7 раза) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10 в 1,4-2,2 раза) по сравнению с контролем способствуют росту и пролиферации миомы. В пролиферирующих миомах высокий уровень VEGF (в 2,5 раза) свидетельствует об активации ангиогенеза, что позволяет использовать его в качестве маркера пролиферирующей быстрорастущей миомы. Рентген-контрастные исследования миоматозной матки также выявили усиление сосудистого рисунка преимущественно при пролиферирующей миоме матки.

6. Изменение уровня факторов роста (VEGF, TGF- $\beta$ 2) свидетельствует о роли иммунной системы в патогенезе миомы матки. Трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ 2 обладает высоким доза-зависимым цитотоксическим эффектом в отношении клеток миомы матки при исследовании *in vitro*. Низкие концентрации TGF- $\beta$ 2 стимулируют пролиферацию клеток, а высокие – блокируют пролиферацию и усиливают апоптоз.

7. Комплексное обследование, включающее проведение УЗИ с доплерометрией и определение VEGF, IL6, TNF- $\alpha$  позволяет определить тип миоматозного узла для выбора тактики лечения. При этом чувствительность комплексного метода обследования составляет 96%, специфичность – 91%. Выявлена обратная корреляционная зависимость клинико-лабораторных показателей ИР и VEGF ( $r = -0,37-0,63$ ). Статистическая вероятность правильности диагноза пролиферирующая миома на основании данных исследований составляет 0,87.

8. Беременность на фоне пролиферативно активной миомы чаще протекает с осложнениями (в 6,6 раза), чем при простом типе узла. Для пролиферирующего типа миоматозных узлов характерным является рост и увеличение количества узлов во время беременности и рецидив миомы в послеродовом периоде. Вероятность риска рецидива при этом составила 8,3%.

9. Эффективность органосохраняющего лечения при миоме матки зависит от длительности заболевания, наличия симптоматики, раннего начала лечения миомы препаратами а-ГнРГ и эсмия. Лечение миомы а-ГнРГ наиболее эффективно при простой непролиферирующей миоме небольших размеров. Вероятность риска рецидива после консервативного лечения миомы составила 4,5%.

10. Предоперационное лечение миомы препаратом эсмия в течение 3 месяцев облегчает выполнение МЭ; лапароскопическая МЭ имеет преимущества перед лапаротомной энуклеацией узлов в виде сокращения кровопотери в 2,8 раза и времени выполнения операции (в 2 раза быстрее). Восстановление фертильности наступает при проведении МЭ путем лапароскопии через 3-6 месяцев и путем лапаротомии через 12 месяцев после

операции. Частота радикальных операций за время проведения данного исследования сократилась в 3 раза.

11. Комплексное лечение с включением реабилитационного лечения с применением протеолитических препаратов путем лекарственного электрофореза повышает эффективность современного органосохраняющего лечения, способствует профилактике рецидива миомы матки. Это позволило восстановить репродуктивную функцию у 36,4% женщин в течение 12 месяцев после МЭ.

**SCIENTIFIC COUNCIL No 16.07.2013.Tib.18.01 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES AT TASHKENT  
PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**MURATOVA NIGORA DJURAYEVNA**

**MODERN APPROACHES TO THE CHOICE OF THE STRATEGY OF  
TREATMENT OF UTERINE MYOMAS IN WOMEN OF  
REPRODUCTIVE AGE**

**14.00.01 – Obstetrics and gynecology  
(medical sciences)**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION**

**TASHKENT – 2016**

**The theme of the doctoral dissertation is registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No 30.09.2014/Б2014.3-4.Tib10**

The doctoral dissertation has been carried out at Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian and English) languages on the website of the Scientific Council at [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) and on the website of “ZiyoNet” information and education portal at [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

<b>Scientific consultant:</b>	<b>Zufarova Shahnoza Alimjanovna</b> Doctor of Medical Sciences
<b>Official opponents:</b>	<b>Levakov Sergey Aleksandrovich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor <b>Pahomova Janna Evgenevna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor <b>Aripova Tamarahon Uktamovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Leading organization:</b>	Federal State Budget Institution “Scientific Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov”, (RF)

The defence of the dissertation will be held on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2016, at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council No 16.07.2013 Tib.18.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: Bogishamol str. 223, Yunusobod district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz))

The doctoral dissertation has been registered in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute under No \_\_\_\_ . It is possible to review it in the Information-Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute. Address: Bogishamol str. 223, Yunusobod district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 262-33-14.

The abstract of the dissertation is distributed on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2016  
(Registry record No \_\_\_\_\_ dated “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2016)

**A.V. Alimov**

Chairman of the Scientific Council on Award of  
Scientific Degree of Doctor of Sciences,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**E.A. Shamansurova**

Scientific Secretary of the Scientific Council on  
Award of Scientific Degree of Doctor of Sciences,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.K. Najmutdinova**

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council  
On Award of Scientific Degree of Doctor of Sciences,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (Annotation of doctoral dissertation)

**Topicality and demand of dissertation subject.** A uterine myoma is among the most common benign tumours of the reproductive system organs and is observed in 15-20% of women. According to the World Health Organization (WHO), the last decade is characterized by an increase of the frequency of occurrences of uterine myomas, including among women of reproductive age.

In the years of independence, in the process of reformation of the system of health care, particular attention has been paid to the protection of maternal and child health at the state level. Full coverage of the population in our country through preventive examinations within the framework of the State programs aimed at improving the reproductive health of women, allows timely detection of the pathology of the reproductive system, including uterine myomas.

Despite the researches conducted in the world aimed at studying the aetiology and pathogenesis of myomas, today many questions require further solution. There are various, including conflicting views on the role and participation of hormones in the development of myomas. Immune-histochemical studies have shown that the content of estrogenic and progesterone receptors are higher in the myoma than in the healthy tissue of myometrium, but lower than in healthy uterine endometrium. Most of the researchers associate the development of myomas in young women with the influence of infections (intrauterine contraceptives, abortion, inflammation, sexually transmitted infections). In the last years, the leading role in the development of myomas is given to the immune system, in particular, the value of growth factors and a genetic predisposition to the occurrence of myomas are being studied. Further study of the development of infertility in young women with myomas is required, which occurs in one third of cases. Inadequate study of the role and impact of these factors, the formation of myomas in women of reproductive age, high proliferative activity of nodes and the probability of their recurrence indicate the urgency of this problem. In connection with the emergence of high resolution ultrasound machines it became possible to diagnose myomas at the very beginning of their development, determine the blood flow of nodes and evaluate the level of their proliferative activity.

The issues of treatment of uterine myomas are also among urgent areas of scientific researches. With the use of such medications as agonists GnRH (a-GnRH) and selective modulator progesterone receptors (SMPR) in practice, today the uterine myoma is treated mainly by the conservative method. The shortcoming of the conservative treatment is the low efficiency, the presence of contraindications to hormone therapy. Often, after the hormone therapy, myoma relapse is observed, especially in women of reproductive age. All this testifies the need for a differentiated individualized treatment. Early diagnosis of uterine myomas, the use of modern minimally invasive organ-preserving surgical techniques, improvement of the methods of prevention, rehabilitation and preservation of the reproductive function have important scientific and practical significance.

In a certain degree, this dissertation research serves to perform the tasks approved in the Resolution PD-1096 of the President Republic of Uzbekistan “On additional measures for the protection of health of mother and child, the formation of a healthy generation” of 13.04.2009 and the Resolution PD-2221 “On the State Program to further strengthen the reproductive health of the population, the protection of maternal, child and adolescent health in Uzbekistan for the period of 2014-2018” of 1.08.2014, as well as in other normative and legal documents adopted in this field.

**Relevance of the research to the priority areas of science and technology development of the republic.** The research was carried out in accordance with the priority direction VI. “Medicine and Pharmacology” of science and technology development of the Republic and within the framework of the project SSTP-10 “Designing the new technologies of prevention, diagnostics, treatment and rehabilitation of human diseases”.

**Review of international researches on the topic of the dissertation.**

Modern scientific researches aimed at choosing the strategy of treatment of uterine myomas in women of reproductive age are being carried out in the leading scientific centres and higher education establishments of the world: Universität Heidelberg, Universitätmedizin Berlin Charite (Germany)<sup>1</sup>, Cliniques Universitaires Saint-Luc Catholic University of Louvain (Belgium), Clinica Ginecologica EL Centro de Estudios de Obstetricia y Ginecologia Asociado, Lugo (Spain)<sup>2</sup>, Hopital St. Antoin, Assistance Publique-Hopitaux de Paris and University Paris (France), Medical University (Austria), Clinica Ostetrica e Ginecologica (Italy)<sup>3</sup>, MDSL International ва OsterMed, Birmingham (United Kingdom), Prywatna Klinika Polozniczo-Ginecologiczna, Bialystok (Poland), “Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov” and “Scientific Research Centre of Obstetrics and Gynaecology named after D.O.Ott” (Russian Federation), and Tashkent Pediatric Medical Institute (Uzbekistan).

As a result of the researches conducted in the world on improving the methods of diagnostics and treatment of uterine myomas in women of reproductive age, a number of scientific results were obtained: the nature of dysfunction of the immune system and its role in the development of the proliferative processes were determined<sup>4</sup> (Department of Public Health Sciences, Henry Ford Hospital, USA); the participation of cytokines, indicators of apoptosis in the pathogenesis of

---

<sup>1</sup> Ulipristal Acetate for Symptomatic Uterine Fibroids and Myoma-Related Hypermenorrhea / Rabe T., Ahrendt H.J., Albring C., Bitzer J. et al. // Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF). J Reprod Med Endocrinol 2013; 10: Sonderheft 1: 82-101;

<sup>2</sup> Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery (PEARL I) / Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. // N Engl J Med 2012; 366: 5:409-420;

<sup>3</sup> Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II) / Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F. et al. // N Engl J Med 2012; 366: 5:421-432;

<sup>4</sup> Wegienka G. Are uterine leiomyoma a consequence of a chronically inflammatory immune system? // Med Hypotheses. 2012 Aug;79(2):226-31;

myomas were found out<sup>1</sup> (Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA; Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, China<sup>2</sup>; the role of growth factors in the development of myomas was defined<sup>3</sup> (Department of Obstetrics and Gynaecology, Tottori University School of Medicine, Japan); it was proved that the growth factor is high-mitogenic for one type of cells and can act as an inhibitor for another type of cells; the factors characterizing the proliferative activity of myomas are being studied, which allow providing an organ-preserving treatment and restore the reproductive function in women<sup>4</sup> (Dipartimento di Scienze Ostetrico-Ginecologiche, Urologiche e Medicina della Riproduzione, Università degli Studi di Napoli Federico II, Italy, Moscow State Medical and Stomatology University<sup>5</sup>; State Medical University named after Academician I.P.Pavlov, St.Petersburg, Russia; Society for Research into Infertility, Brussels, Belgium<sup>6</sup>; ObsEva S.A.Geneva, Switzerland).

Researches are being carried out in the world on the improvement of the methods of diagnostics of uterine myomas on a number of priority directions, including: the study of the indicators of condition of the immune system, the study of the role of the genetic polymorphism in the development of myomas, the questions of early diagnosis and treatment of uterine myomas in women, and determining the types of myomatous nodes. Researches on the creation of modern informative programs of diagnostics and development of the methods of conservative and, if necessary, minimally invasive surgical organ-preserving treatment also remain urgent.

**The degree of study of the problem.** Currently, the main scientific researches are aimed at studying the pathogenesis of the development of myomas and searching the effective methods of its treatment. Chukhlovina A.B., et al studied the role of immunological and genetic factors in the pathogenesis of leiomyoma of the uterus. Adamyan L.V., et al (Russia) determined the role of growth factors and character of angiogenesis in the development of myomas, and proved the effectiveness of the treatment of myomas with the medication of selective modulators of progesterone receptors. Chang C.C., et al (Taiwan), Park D.W., Yang K.M. (South Korea) and Nair S. (USA), et al found that the growth factor of vascular endothelium, which characterizes the process of neovascularization (VEGF), and transforming growth factor  $\beta_2$  (TGF- $\beta_2$ ), which reflects the processes of proliferation and apoptosis, are the markers of development and proliferative

---

<sup>1</sup> Nair S, Al-Hendy A. Adipocytes enhance the proliferation of human leiomyoma cells via TNF- $\alpha$  proinflammatory cytokine // *Reprod Sci.* 2011 Dec;18(12):1186-1192;

<sup>2</sup> Involvement of Bcl-2, Src, and ER $\alpha$  in gossypol-mediated growth inhibition and apoptosis in human uterine leiomyoma and myometrial cells / Zhu Y., Xie S.W., Zhang J.F., Zhang T.T. et al. // *Acta Pharmacol. Sin.* - 2010. - Vol. 31, №12. - P.1593-1603;

<sup>3</sup> Interleukin-10 attenuates TNF-alpha-induced interleukin-6 production in endometriotic stromal cells. Tagashira Y, Taniguchi F, Harada T, Ikeda A, Watanabe A, Terakawa N. *Fertil Steril.* 2009 May; 91(5 Suppl);

<sup>4</sup> Preoperative treatment of uterine leiomyomas: clinical findings and expression of transforming growth factor-beta3 and connective tissue growth factor. / De Falco M, Staibano S, D'Armiento FP, Mascolo M. Et al. // *Am. J Soc Gynecol Investig.* 2006 May;13(4):297-303;

<sup>5</sup> Адамьян Л.В., Сонова М.М., Шамугия Н.М. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки. (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* 2014. - №4. - С.34-38;

<sup>6</sup> Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertility and Sterility.* 102:3 2014 Sep P.640-8.

activity of uterine myomas. Donnez J. (Belgium), Kazem Nouri (Austria), Barlow D.H. (Scotland) proved the effectiveness of selective modulators of progesterone receptors in the treatment of uterine myomas and for the preoperative preparation before myomectomy. Karimov A.Kh. and Akhmedova G.A. conducted researches on the blood flow in uterine and ovarian arteries in the incidence of uterine myomas, which allow determining the risk of development of complications of myomas. Karimov Z.D., et al established the effectiveness of myomectomy in restoring the fertility of women.

Despite thorough studies of the problems of pathogenesis, diagnostics and treatment of uterine myomas conducted around the world, today, there are many unsolved issues and problems requiring further study. The standards of examination of patients with uterine myomas to define the type of myomatous nodes have not been developed yet.

The methods of conservative organ-preserving treatment, as well as rehabilitation treatment and restoration of the fertility in women of reproductive age who did not realize their reproductive function have not been standardized. All of these indicate the need to conduct new researches using informative methods for developing modern approaches to the treatment of uterine myomas, which determine the urgency and priority of this problem.

#### **Connection of the theme of dissertation with the scientific-research works of the higher educational institution, where the dissertation was conducted.**

The dissertation work was performed in compliance with the plan of scientific researches of Tashkent Pediatric Medical Institute 01980006703 “Improvement of the methods of diagnostics, treatment, and prevention of congenital and acquired diseases in children”, and within the framework of the project ADSS-15.26.11 “Development of new modern methods of diagnostics and organ-preserving treatment of uterine myomas in women of reproductive age” (2015-2017).

**The aim of the research** is determining the indicators of regulatory immune mechanisms of development of different types of myomatous nodes depending on their proliferative activity and, improving the strategy of individual organ-preserving treatment and prevention of the complications of uterine myomas in women of reproductive age.

#### **The tasks of the research:**

studying the frequency and types of surgical interventions, types and nature of the growth of myomas in women of reproductive age by retrospective and prospective analysis;

determining the nature of the blood flow in and around the myomatous node using dopplermetry in dynamics to select the strategy of treatment and monitoring of rehabilitation;

studying the anatomical features of vascular architectonics, as well as the pathomorphology of the removed uterus and myomatous nodes using light and scanning electronic microscopy;

identifying the role of the immune system and the nature of its dysfunction in the development of uterine myomas; proposing the markers to determine the risk of proliferation in patients before and after treatment;

studying the cytotoxic effect of TGF- $\beta$ 2 on the cells of myomas in vitro;  
developing and implementing the programs of examination of patients with uterine myomas and determining its effectiveness; determining the prognostic significance, sensitivity and specificity of the proposed markers; performing a correlative analysis of interrelationship of clinical-laboratory parameters for the assessment of their effectiveness;

studying the peculiarities of pregnancy, childbirth and postnatal period in the women with uterine myomas, depending on the type of nodes;

determining the effectiveness of the proposed comprehensive individual organ-preserving treatment of uterine myomas for restoring the reproductive function;

finding out the effectiveness of postoperative rehabilitation treatment for the prevention of myoma recurrence.

**The object of the research** were 350 women of reproductive age with uterine myomas, who were examined and received differential treatment.

**The subjects of the research** are venal blood and blood serum for the study of the main values of immune system, data of ultrasound, dopplerometry, sonoelastographic examinations, myometrium from the macropreparation of the removed uterus, and diagnostics of transforming growth factor (TGF- $\beta$ 2).

**The methods of research.** We used common clinical, functional ultrasound, immunological, biochemical, X-ray contrast, clinical-morphological and statistical methods of research.

**Scientific novelty of the research** was concluded in the following:

The nature of imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, and vascular endothelial growth factor (VEGF) depending on the proliferative activity of myomas was established.

Immunological markers were identified for the assessment of the risk degree of the proliferation of myomatous process, and in the postoperative period - the risk of node recurrence.

Dose-dependent cytotoxic and proapoptotic effect of transforming growth factor TGF- $\beta$ 2 was proved in the development of myoma;

The degree of blood supply of myomatous nodes at the dopplerometry examination of their blood flow is a marker to determine the type of nodes and monitor the effectiveness of the treatment.

Differential individualized treatment method of uterine myomas was worked out, depending on the type of myomatous nodes, a woman's age, condition of the reproductive function and the presence of clinical symptoms of myomas. The effectiveness of an active strategy of treatment was shown, compared to the traditional observational strategy in young women with asymptomatic course of myomas.

A comprehensive organ-preserving treatment was worked out using a-GnRH and selective modulators of progesterone receptors to restore the reproductive function in the patients with uterine myomas.

**Practical the results of the research** consist of the following:

A program for the examination of women with uterine myomas was worked out and implemented to predict the type of myomatous nodes before treatment. The markers of apoptosis, proliferation and angiogenesis were proposed to determine the type of myomatous nodes of myomas and individual approach for the comprehensive treatment of uterine myomas in women of reproductive age.

The effectiveness of the programs for the examination and treatment of the patients with uterine myomas was established, which allowed reducing the frequency of development of complications, and helped to restore the reproductive function, reduce the frequency of loss of reproductive organs and vice versa, and increase the effectiveness of the conservative organ-preserving treatment.

A rehabilitation treatment with the monitoring of the condition of nodes was worked out. The markers for the prediction of a possible myoma recurrence were proposed.

**The reliability of the research results** is confirmed by modern complementary common clinical, immunological, ultrasound, X-ray and morphological methods of examination, and is proved by the statistical researches conducted on adequate number of examined patients.

**Theoretical and practical significance of the research results.** The scientific importance of the research results is in that they revealed the essential pathogenetic mechanisms of the development of uterine myomas in women of reproductive age. The role of the immune system and its change in the development of uterine myomas and its various types was determined. Specifically, the participation of the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines, as well as the role of the growth factors in the pathogenesis of myomas were determined.

The practical importance of the research results is in that an algorithm of examination of patients before treatment was worked out by ultrasound examination with dopplerometry for the prediction of the type of myomatous nodes and provision of minimally invasive organ-preserving comprehensive treatment, allowing to reduce the frequency of radical operations. A scheme of a comprehensive individual treatment was developed, depending on the type of myomatous nodes, age of women, nature of reproductive function and presence of clinical symptoms. A clear correlative dependence was revealed between the increased level of VEGF and intensification of the quality of blood flow in myomatous nodes, between the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in proliferative myomas. It was established that the increase of the level of pro-inflammatory cytokines, growth factors and intensified blood flow of the myomatous node testify to the probability of the proliferating myoma. A comprehensive rehabilitation treatment was proposed after the operation, which made it possible to reduce the frequency of myoma recurrence and loss of reproductive organs.

**Implementation of the research results.** The obtained scientific results on modern approaches to the choice of the strategy of treatment of uterine myomas in women of reproductive age were introduced into the practical health care,

including the practical activity of the gynaecological departments of the regional perinatal centre of Andijan and regional perinatal centre of Fergana (Decision No 8H-3/25 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 04.12.2016). The introduction of the algorithm of examinations into practice helped to reduce the frequency of radical operations to 30%, preserve the reproductive organ in 80% and restore the fertility in 36.4% cases.

**Testing of the research results.** The obtained results of the research were reported and discussed at different International and Republican scientific conferences: The World Congress on Building Consensus on Controversies in Gynaecology, Infertility and Perinatology (Istanbul, 2013); 10th Congress on the European Society of Gynaecology (Brussels, 2013); 23rd European Congress of Obstetrics & Gynaecology (Glasgow, 2014); 16th World Congress of Human Reproduction (Berlin, 2015); 17th World Congress of Gynaecological Endocrinology (Firenze, 2016); at 2 international conferences of the CIS countries at XV All Russian Scientific Forum “Mother and Children” (Moscow, 2014); 7th International Scientific Congress “Surgical gynaecology – New Technologies” (St. Petersburg, 2014); and a number of Republican conferences: at VIII Congress of Obstetricians and Gynaecologists of Uzbekistan with International Participation (Tashkent, 2013); at Republican conferences (Karshi, 2012; Samarkand, 2013; Tashkent, 2015), the research was also discussed at the Scientific Seminar under Scientific Council of Tashkent Pediatric Medical Institute (27 June, 2015).

**Publication of the research results.** On the theme of the dissertation a total of 33 scientific works were published, of these, 13 articles were published in the scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing basic scientific results of doctoral dissertations, including 10 in the republican and 3 in international scientific journals.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation is presented on 190 pages, consisting of an introduction, seven chapters, conclusions and a list of references. The dissertation contains 28 tables and 50 figures.

## THE MAIN CONTENT OF THE DISSERTATION

**In the introduction** the topicality and relevance of the conducted research were justified, the aims, tasks as well as the objects and subjects of the research were formulated, its conformity to the priority directions of science and technology development of the republic was shown, the scientific novelty, the reliability of the obtained results, their theoretical and practical significance were disclosed, a summary of the implementation and announcement of the research results and the structure of the dissertation were given.

In the first chapter of the dissertation titled “**Modern views of the aetiology and pathogenesis of uterine myomas, nature of the reproductive function, methods of diagnostics and treatment of uterine myomas in women of reproductive age**”, the results of the researches on the theme of the dissertation were illuminated in detail, and the analysis of foreign and domestic literature was

carried out. Thus, on the basis of the objectives of the research current data on the aetiology, pathogenesis and diagnosis of uterine myomas, condition of immune systems, role of various diagnostic methods of determining the type of myomatous nodes, principles of modern conservative and surgical treatment were analysed in the review.

The second chapter of the dissertation titled **“Methods of examination and treatment of uterine myomas in women of reproductive age”** presents the methods of research and data of the examined patients. We retrospectively studied the case history of 581 women, who had surgical treatment for uterine myomas in the gynaecology department of city maternity complex No6 of Tashkent for the period of 2002-2011. The prospective study included 350 patients of reproductive age with uterine myomas. In those women we studied the clinical picture of the diseases and condition of reproductive functions. After the examination and on the basis of the data on blood flow dopplerometry in nodes, the patients were divided into 3 groups: Group 1 - 150 patients with proliferative uterine myomas, Group 2 - 126 patients with simple uterine myomas, Group 3- 74 pregnant women with myomatous nodes in the uterus.

Depending on the treatment, the patients of Groups 1 and 2 were divided into 3 subgroups: a) those who received comprehensive conservative treatment with the inclusion of a-GnRH for 3 months; b) for 6 months, c) medication esmiya, which is a selective modulator of progesterone receptors. The pregnant women of Group 3 after examinations were also divided into two subgroups: 3a - pregnant women with multiple myomatous nodes in the uterus, 3b - pregnant women with one myomatous node in the uterus. The control group consisted of 16 healthy women and 24 healthy pregnant women with similar terms of gestation.

The age of the examined women ranged from 18 to 45 years and was on the average  $35.6 \pm 0.66$  years old.

To determine the risk factors, we studied the information on the suffered and concurrent diseases, menstrual function, obstetric and gynaecological history of the investigated patients.

The presence of uterine myomas was confirmed by pelvic ultrasound examination with dopplerometry of the quality of blood flow around and in myomatous nodes on the machine LOGIQ-400CL (US-Korea), (5-7 MHz sensors and on the machine Hitachi HIVISION Preirus (sensor V53WR10, frequency 8-4 MHz). This made it possible to diagnose the pathology of the myometrium, and determine the amount, size, location, growth character and type of myomatous nodes (proliferative or simple).

In order to differentiate the fast-growing myomas, we applied sonoelastography, which is based on getting image from the tissues when they are softly compressed with ultrasonic sensor (the device Hitachi HIVISION Preirus). In elastographic imaging, soft and softly compressible tissues appear on the screen with red, yellow and green colours. Dense and hard tissues appear with stable blue colour that indicates the formation of malignant nature.

Immunological studies included determination of pro-inflammatory (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-10, VEGF) cytokines in the serum

of blood of the patients by immune-enzyme analysis using test-systems “Vektor-Best” (Russia, Novosibirsk). The researches were carried out in the laboratory of cytokines of the Institute of Immunology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (director, Professor Aripova T.U.).

Cultural researches for detecting the cytotoxic role of the transforming growth factor TGF- $\beta$ 2 was carried out in vitro in the department of medical genetics and immune-enzyme researches CSRL TMA (dir. prof. Iriskulov B.U.). We used the tissue of the removed uterus, obtained from the patients with verified diagnosis of proliferative uterine myomas. We used the lyophilized protein TGF- $\beta$ 2, produced by “Life Technologies” (USA). We obtained temporal cell cultures of uterine myomas, washed the tissue and trypsinized it with 0.25% trypsin solution. The cells were grown in RPMI-1640 with 12% foetal bovine serum (FBS) for three days. On the 4th day, the cultivated cell material was treated with trypsin and put in the flat-bottomed wells of polystyrene plate (“Dinatek”, USA). The obtained cells were divided into 5 groups, that were exposed to factor TGF- $\beta$ 2 in doses of 1000 mcg/10 $\cdot$ 10<sup>6</sup>, 500 mcg/10 $\cdot$ 10<sup>6</sup>, 100 mcg/10 $\cdot$ 10<sup>6</sup>, 10 mcg/10 $\cdot$ 10<sup>6</sup> cells for 60 minutes, and the fifth group - cells without exposure (control).

To study the vascular architectonics of uterus, we performed an X-ray anatomical study - X-ray of the removed uterus by filling the vessels in advance and contrasting the vascular system with the solution of barium (department of normal anatomy and OSTA TMA, professor Sagatov T.A). Morphological studies using light and scanning electron microscopy subjected 32 macropreparations of removed uteruses, (JSC “RSCS named after V.Vahidov” , director Professor Nazirov F.G. and RSC of path.anatomy (director Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Professor Abdullakhodjaeva M.S.)

For light microscopy, the tissue samples were fixed in 10% formalin solution on phosphate buffer and were stained with haematoxylin and eosin. Light-optical microphotographs were obtained via Axioscop 40 - ZEISS, which is connected with a digital camera.

For electronic microscopy scanning (EMS), the tissue was fixed in 2.5% glutaraldehyde solution, with the defixation of osmium tetroxide in a phosphate buffer, and dehydrated in alcohol-acetone and dried by method of critical point in the device HCP-2. Sputtering with gold was carried out in the apparatus IB-2. Viewing was done in the electronic microscope Hitachi-S405.

For conservative treatment of myomas, we used the drugs a-GnRH (buserelin depo 3.75mg i/m every 28 days, three or six times) and the drug esmiya (5 mg on 1 tab. daily for 84 days). For rehabilitation treatment, we used home-produced drug Kukumazim - a natural complex of proteolytic enzymes having a proteolytic activity in the form of electrophoresis.

The obtained data were subjected to a statistical process using the software package Microsoft Office Excel 2012 on the personal computer Pentium IV, taking into account the standard statistical values (M, m,  $\sigma$ ) according to equality criteria of general dispersions (F – Fischer criteria). Evaluation of informativity of diagnostic criteria (sensitivity, specificity, positive and negative predictive

significance) and relative risk (RR) was carried out by R. Fletcher. The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

The third chapter of the dissertation titled **“Clinical picture of uterine myomas, modern methods of diagnosis and types of surgical treatment”** presents the results of the retrospective and prospective studies, which showed that the amount of operations on uterine myomas increased in recent years and accounts for one third of the total number of gynaecological operations. Myomas often caused the removal of the uterus in women older than 40 years because of symptomatic myomas. Increase of the frequency of organ-preserving surgery - myomectomy (ME) in young women with infertility was observed. The proportion of women who were operated in the reproductive age was 23.7%, of them 4.5% were under the age of 30 years. Histological examinations showed that over the past 5 years there has been an increase in the frequency of proliferative-active myomas to 47-55%.

Prospective studies were conducted from 2012 to 2014 in 350 women of reproductive age with uterine myomas. In Groups 2 and 3, the women younger than 35 years made half of the patients, and in Group 1 – 36.3%. The women older than 35 years were more in Group 1 – 63.7%, of them 42.3% were 40-45 years old.

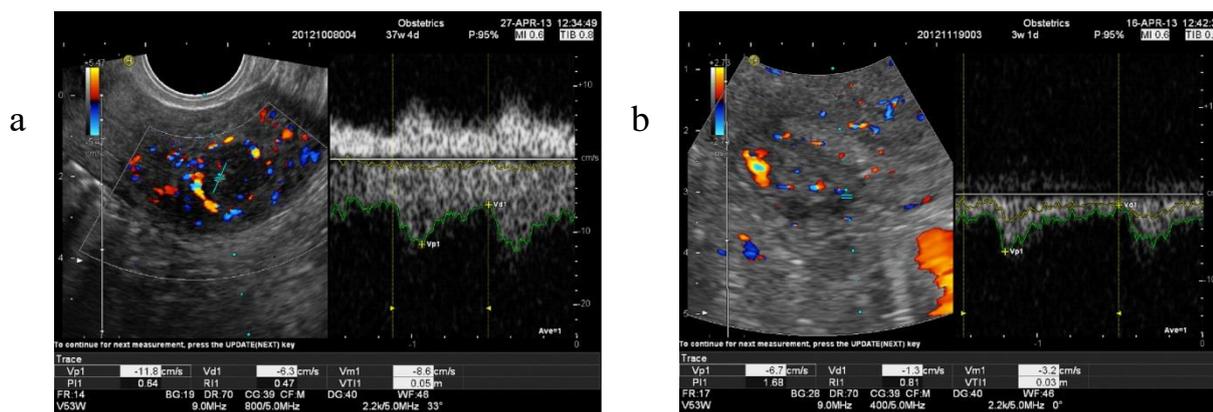
In the somatic anamnesis of the examined patients, high frequency of inflammatory diseases was observed in comparison with the control group. The index of the illnesses suffered by the examined patients exceeded the data of the control group by 30%.

The reason for the examination were complaints about the disorder of the menstrual-ovarian cycle (MOC), which was most frequent in patients of Group 1 (in 55.0%) than in Group 2 (in 40.5%) ( $p < 0,05$ ), infertility, pain and dysfunctions of the surrounded organs. The remoteness of the diseases was from 1 year to 13 years. Clinical manifestations of the diseases were noted by the patients within 3-4 years, which was preceded by an asymptomatic course.

The study of the reproductive anamnesis showed that the frequency of births was significantly lower in Group 1 ( $p < 0.05$ ) than in the control and 3rd groups, and the frequency of reproductive losses was higher compared to other groups, at the same time the abortions were significantly greater ( $p < 0.01$ ) compared to the control. The duration of infertility was from 1 to 8 years (26.8%). Inflammatory diseases of the uterus and appendages were more frequent in Group 1 (45.8%). Consequently, the risk factors for uterine myomas in the examined women were complicated somatic anamnesis, high index of morbidity, disorder of MOC, inflammatory diseases of the uterus and appendages, high frequency of reproductive losses, infertility and hormonal stimulating treatment.

Ultrasound of the uterus allowed to detect that the number of nodes in one patient ranged from 1 to 3 with simple myomas and 3-9 nodes in proliferating myomas. However, only the ultrasound does not allow identifying the type of nodes - simple or proliferating. The study of blood flow around the node of myomas showed that in the patients of Group 1 RI was on the average  $0.47 \pm 0.01$ , indicating a good blood supply of the node (Figure A). When the size of the node was 25 mm or more, it was possible to observe blood flow into the node (RI

0.57±0.01), which is typical of proliferating myomas. After the comprehensive treatment, RI increased to 0.79±0.01 (Figure B).



**Figure 1. Changes in the quality of blood flow in myomatous nodes before (a) and after (b) treatment**

Group 2 patients had worse blood flow around the node, RI increased and averaged 0.80±0.02, which was significantly higher than in Group 1 ( $p < 0.001$ ), characterizing the simple, non-proliferative type of myomas. After the treatment, RI was 0.87±0.03. Thus, dopplerometry in the dynamics allows setting the node type, and determining the effectiveness of treatment.

Proliferative myomas often locate in areas with the best blood supply – in the upper and lower third of the uterus, with mixed type of nodes and RI below 0.56. The combination of simple and proliferating nodes located at the intramurally deformed uterine cavity is characteristic for infertility in the background of myomas.

We used sonoelastography during the rapid growth of nodes. We determined green pattern in simple myomas with reduced blood flow. Predominantly, we determined blue and green pattern in proliferating myomas with lots of blood vessels. In our studies, only the blue pattern characteristic of sarcoma was not identified.

The fourth chapter of the dissertation titled “**Modern approaches to surgical treatment of uterine myomas and morphofunctional characteristics of myomatous uterus**” presents the results of surgical treatment. In total, surgical treatment was performed in 84 patients of Groups 1 and 2, of them most frequently - ME (64.3%) by laparoscopy in 38.9% patients, and by laparotomy in 61.1% patients. We studied the duration of ME surgery and volume of blood loss in the patients receiving pre-treatment with a-GnRH for 3 (Groups 1a and 2a) or 6 months (1b and 2b) or the drug esmiya (1c and 2c). The best indicators were in ME after preoperative preparation with a-GnRH or esmiya for 3 months. The average duration of laparoscopic ME ( $19.2 \pm 0.7$  min) was 2 times shorter than laparotomy removal in the patients of Group 1 because of increased bleeding of lodge in the enucleation of nodes. In Groups 1a and 2a the blood loss in laparoscopic operation was 2.8 times less than in laparotomy ( $135.8 \pm 2.86$  ml), and in Groups 1b and 2b -

1.8 times more than the same operation in Groups 1c and 2c patients after receiving esmiya (nodes were easily removed with minimal blood loss).

The X-ray-anatomical studies revealed that the vascular network of myomatous uterus was deformed, and the direction of the vessels was chaotic. The study of the X-ray images and their comparison with the histological investigations (diameter, size of vessels and total area of bloodstream) showed that in proliferative myomas, the bloodstream in the node zone was more pronounced with large feeding vessels and many small vessels characterizing the neovascularization. The histological studies showed that mostly detected fibromyoma ranged from 58.5% to 77%, which is typical for simple myomas, and proliferative or growing myomas - a few times less.

Our researches confirmed the link of angiogenesis in uterine myomas with its morpho- and pathogenesis. In proliferating uterine myomas and in their surrounding myometrium, unlike simple myomas, there forms multiple “growth zones” around the vessels, proliferation processes of myositis and endotheliocytes, which indicates the intensive processes of hyperplasia and active neoangiogenesis. This is explained by clinical features of proliferating myomas: multiple character of growth, fast growth of the sizes of uterus and, as a rule, large sizes of nodes. The results of the studies confirmed the presence of many ways of patho- and morphogenesis of simple and proliferating uterine myomas. Histological criteria for differential diagnosis of simple and proliferating uterine myomas from the position of angiogenesis and angioarchitectonics are: the number of “vascular legs” of myomatous nodes; the degree of development of the vascular network, morphological features of the structure of walls of the vessels in nodes and vessels in the surrounding myometrium nodes.

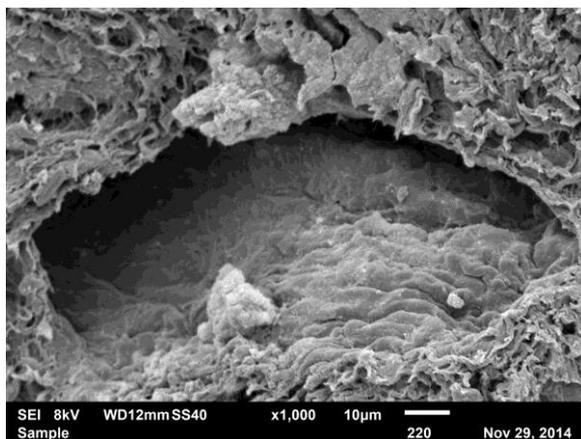


Рис 2. Subserous leiomyoma. The inner surface of the vessel with the endothelial layer EMS. УВ. x1000

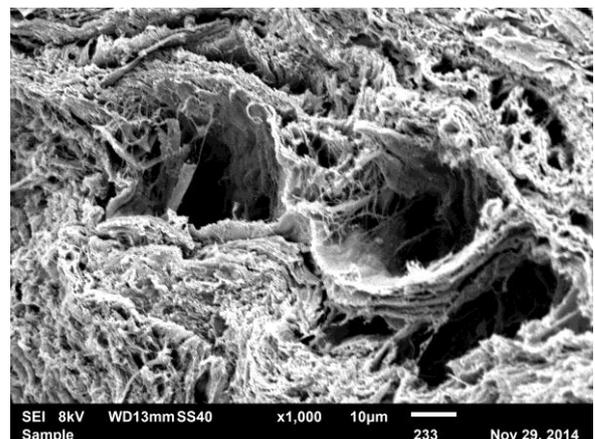


Рис 3. Submucous leiomyoma. The inner surface of the vessel with the endothelial layer EMS. УВ. x1000

The study of the results of the treatment with a-GnRH and esmiya confirmed that the application of these drugs reduces the sizes of myomatous nodes, especially is effective in simple myomas (to 45-50%) compared to proliferating ones (to 36%). The increase of RI states of sclerotic changes occurring in nodes

under the influence of the drugs. Thus, we have proved the effect of a-GnRH and SPRM on angiogenesis and substantiated the appropriateness of their use before the operations.

The fifth chapter titled “**The condition of the immune system in women with uterine myomas and the role of growth factors in the development of myomas**” presents the results of the immunological researches. We have studied the content of pro-inflammatory (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-10, VEGF) cytokines in the blood serum of 52 patients, who after a preliminary examination were divided into two groups: Group 1 - 30 patients with proliferative and Group 2 - 22 patients with simple myomas.

Determination of the level of pro-inflammatory cytokines in the patients with proliferative and simple myomas revealed a significant increase by 1.5-2 times IL-2 (p<0.001) and IL-6 (p<0.05) compared to the control. The level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 was significantly lower than the pro-inflammatory cytokines (p<0.001) (Table 1).

**Table 1**

**Changes in the level of cytokines before treatment (M $\pm$ m)**

<b>Cytokines</b>	<b>Control group n=16</b>	<b>Group 1 with proliferative myoma, n=30</b>	<b>Group 2 with simple myoma, n=22</b>
<b>Pro-inflammatory cytokines</b>			
IL-1 $\beta$	9.3 $\pm$ 0.91	13.6 $\pm$ 0.58 <sup>*,^^^</sup>	11.4 $\pm$ 0.54
IL-2	3.1 $\pm$ 0.55	9.8 $\pm$ 1.05 <sup>***,&amp;</sup>	8.5 $\pm$ 1.15 <sup>***</sup>
IL-6	1.7 $\pm$ 0.26	7.0 $\pm$ 1.13 <sup>***</sup>	5.3 $\pm$ 1.16 <sup>**</sup>
TNF- $\alpha$	7.2 $\pm$ 0.77	10.2 $\pm$ 1.1 <sup>**</sup>	10.5 $\pm$ 1.23 <sup>**</sup>
<b>Anti-inflammatory cytokines</b>			
IL-10	3.4 $\pm$ 0.31	7.3 $\pm$ 0.86 <sup>***,^</sup>	4.5 $\pm$ 0.36

**Note:** \* - reliable compared to the control (\* - p<0.05; \*\* - p<0.01; \*\*\* - p<0.001)

^ - reliable compared to Group 2 (\* - p<0.05; ^^ - p<0.01; ^^ - p<0.001)

& - reliable compared to those before treatment (& - p<0.05; && - p<0.01; &&& - p<0.001)

Excessive content of pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 facilitates the maintenance of an inflammation process, and their increase – the development of an inflammatory response to the growth of myoma nodes, especially when it is of proliferative type.

However, the level of anti-inflammatory cytokines IL-10 in Group 2 was only 1.4 times higher than in the control. The reduction of IL-10 contributed to the expression of anti-inflammatory cytokines. In turn, the latter started to act through their receptors on immune competent cells at early stages of the inflammatory response, while producing specific immune response.

After the treatment, in the patients of Group 2, the level of pro-inflammatory cytokines became close to those of the control group (Table 2). It also indicated the absence of the risk of myoma relapse.

Table 2

## Changes in the level cytokines after treatment (M±m)

Cytokines	Control group n=16	Group 1 with proliferative myoma, n=14	Group 2 with simple myoma, n=8
<b>Pro-inflammatory cytokines</b>			
IL-1 $\beta$	9.3±0.91	9.4±0.85	9.3±1.0
IL-2	3.1±0.55	7.2±0.68	6.5±1.2 <sup>&amp;&amp;</sup>
IL-6	1.7±0.26	5.3±1.01 <sup>**</sup>	1.7±0.1 <sup>&amp;&amp;</sup>
TNF- $\alpha$	7.2±0.77	19.0±1.28 <sup>***,&amp;</sup>	19.4±3.71 <sup>***,&amp;</sup>
<b>Anti-inflammatory cytokines</b>			
IL-10	3.4±0.31	5.6±0.76 <sup>&amp;</sup>	3.9±0.37

**Note:** \* - reliable compared to the control ( - p<0.05; \*\* - p<0.01; \*\*\* - p<0.001)

^ - reliable compared to Group 2 (\* - p <0.05; ^^ - p<0.01; ^^^ - p<0.001)

& - reliable compared to those before treatment (& - p<0.05; && - p<0.01; &&& - p<0.001)

In Group 1 patients, after ME the level of certain cytokines significantly differed from the values before the treatment: IL-1 $\beta$  (p<0.01), IL-6 (p<0.05), TNF $\alpha$  (p<0.05). The values IL-2 and IL-10 were lower than before the treatment, but the differences were not significant (p>0.05). Therefore, in these patients, there was still a risk for the myoma relapse.

In recent years, the role of angiogenesis in the formation of tumour in reproductive organs has been proved, therefore, the studies are focused on the identification of various molecular-biological factors that are responsible for the emergence, growth and metastasizing of tumour in order to determine their possible diagnostic and prognostic significance, and assessment of the effectiveness of the conducted treatment. One of such markers of angiogenesis is a growth factor of endothelial vessels (vascular endothelial growth factor - VEGF).

It was shown that in inflammatory processes, the level of VEGF potentiated near the pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 $\beta$ , fibroblast growth factor and transforming growth factor (FGF and TGF).

We have found differences in the level of VEGF in the blood serum of the patients (Table 3). The level of VEGF in Group 1 was 2.5 times higher (p<0.001), while in Group 2 it was 1.5 times higher than in the control (47.1±2.3 ng/ml). Its level was also significantly higher in Group 1 compared to Group 2 (p<0.001).

This difference confirms that compared with simple myomas, in proliferating myomas there is an active process of neoangiogenesis facilitating the formation of new nodes.

In order to study the relationship between the indicators of the level of VEGF in the blood serum and the indicator of RI in the blood vessels of myomatous nodes, we performed a correlation analysis (Table 4).

Table 3

## Indicators of VEGF before and after treatment (M±m)

Groups	Control group n=16	Group 1 with proliferative myomas n=30	Group 2 with simple myomas n=22
Before treatment	47.1±2.3	116.2±4.6 <sup>***,^^^</sup>	66.6±2.55 <sup>***</sup>
After treatment	-	69.6±2.85 <sup>***,&amp;&amp;&amp;,^</sup>	46.9±1.84 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>

**Note:** \* - reliable compared to the control (\* - p<0.05; \*\* - p<0.01; \*\*\* - p<0.001)

^ - reliable compared to Group 2 (\* - p<0.05; ^^ - p<0.01; ^^ - p<0.001)

& - reliable compared to those before treatment (& - p<0.05; && - p<0.01; &&& - p<0.001)

There was an inverse medium strength in Group 1 and Group 2, and after treatment - a direct link in simple myomas. The correlative analysis confirmed the inverse relationship between the values of VEGF and RI, indicating the degree of vascularization of nodes.

Table 4

## Indicators of Pearson (r) between the levels of VEGF and RI

Indicators	Before treatment			After treatment		
	VEGF	RI	r	VEGF	RI	r
Proliferative type	116.2±4.6	0.47±0.01	-0.63	69.6±2.85	0.65±0.01	0.1
Simple type	66.6±2.55	0.78±0.02	-0.39	46.9±1.84	0.82±0.01	0.6
P	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001	<0.01

**Note:** \* - reliable compared to Group 2

In proliferating myomas, the definition of VEGF - positive prognostic significance was 87%, negative prognostic significance was 13%, confidence interval (CI) was 106.8-125.5, confidential accuracy (CA) – 95%, statistical probability of the risk assessment (RA) – 86.7%, assessment of chances (AC) – 4.7%. In the postoperative period, the assessment of the risk of myoma relapse was 31.8%.

In simple myomas, the definition of VEGF - positive prognostic significance was 77%, negative prognostic significance was 23%, CI was 61.3-71.9, CA was 95%, statistical probability of the RA of proliferative activity – 33.3%, AC – 1.7%.

One of the main growth factors involved in the pathogenesis of uterine myomas is a transforming growth factor TGF. It is a multifunctional cytokine that plays a key role in the implementation and regulation of such mechanisms as cell migration, proliferation and differentiation of tissues, inflammation process, etc.

We performed studies to determine the cytotoxic activity of factor TGF-β2 regarding the temporary cell culture derived from the samples of proliferative uterine myomas depending on the influencing dose in vitro (Table 5).

**Table 5**

**Cytotoxic activity of factor TGF-β2 regarding the cells of proliferative uterine myomas in vitro**

No	Group / dose of TGF-β2	Number of cells	Died %	Apoptosis %	Live %
1	TGF-β2, 1000 mkg/10·10 <sup>6</sup> cells	1000	56.5±4.5*	3.0±0.4*	41.0±5.0*
2	TGF-β2, 500 mkg/10·10 <sup>6</sup> cells	1000	41.0±5.0*	3.0±0.8*	56.0±4.0*
3	TGF-β2, 100 mkg/10·10 <sup>6</sup> cells	1000	32.5±3.0*	2.0±0.4*	66.5±4.5*
4	TGF-β2, 10 mkg/10·10 <sup>6</sup> cells	1000	21.0±2.0	2.0±0.4*	77.0±2.0
5	Control	1000	19.5±1.5	0	80.5±1.5

**Note:** \*- p<0,05 compared to the control

The results showed that TGF-β2 in the growth process of myomas is capable to suppress the tumour growth under certain conditions and dosage of influence. The greatest efficiency of the suppression of vital activity of transformed cells was observed under the influence of factor TGF-β2 in the dose of 1000 mkg/10·10<sup>6</sup> cells. Possessing strong dose-dependent cytotoxic effect regarding the cells of proliferating uterine myomas, factor TGF-β2 is able to induce the appearance of apoptotic cells.

Thus, the results of the studies showed that the use of modern immunological methods of research testifies to the involvement of the immune system in the pathogenesis of uterine myomas, the role of neoangiogenesis in the proliferation of myomas, and makes it possible to clarify the mechanisms of development of different types of myomatous nodes. The reduction of the level of cytokines of anti-inflammatory protection and increase of pro-inflammatory cytokines promote the growth and proliferation of myomas. The results of cultural researches confirm the participation of growth factors in myoma pathogeneses. We defined dose-dependent effect of TGF-β2 on the culture of myocytes. The determination of the level of VEGF before the treatment can be used as a criterion of growth activity of myomatous nodes to diagnose the type of myomas, and the determination of its decline after the treatment – to assess the effectiveness of conservative therapy of myomas and as a prognostic marker, i.e. to predict the risk of development of myoma relapse. Simultaneous dopplerometry of blood flow in the node in the dynamics of treatment confirms the obtained results.

The sixth chapter titled **“Features of the course of pregnancy and births in women with uterine myomas”** presents the results of the study of the course of pregnancy and births in women with uterine myomas and the influence of pregnancy on the condition of myomatous nodes. In total, there were 74 pregnant women (Group 3) under our supervision, who received in-patient treatment at

gestation period and birth in Tashkent Maternity Hospital No6. Their average age was  $34.2 \pm 0.8$  years old. First pregnant women were 24.3% of the examined, the other patients were multiparous. In about 80% of the pregnant women, uterine myomas were found before, in others during the pregnancy.

In the anamnesis of multiparous, previous pregnancy ended with the delivery in 56.1% of cases. Reproductive losses were in the form of artificial abortions (21.3%), with spontaneous abortion, undeveloped pregnancy and premature childbirth (9.7%, 6.9% and 3.7% respectively), significantly more frequently than in patients of the control group. In nine (12.2%) of them, there were secondary infertility, about which they received multiple hormonal treatment, stimulating the therapy. Consequently, complicated reproductive and gynaecological anamnesis could be a risk factor for the development of myomas in these patients.

Based on the ultrasound and dopplermetry observations the pregnant women were divided into two subgroups: Subgroup 3a - 36 pregnant women with multiple nodes, Subgroup 3b - 38 pregnant women who before and during the pregnancy had only one node. The most common complication was the clinics of threat of interruption of a pregnancy (in Subgroup 3a - 69.4% and Subgroup 3b - 34.2%). In Subgroup 3a, the pregnancy finished with spontaneous abortion in 13.9% of women, in others with the delivery, but the clinics of threatening premature deliveries was observed practically in all the patients. In Subgroup 3b, the pregnancy was without any complications.

Ultrasound of the uterus revealed the presence of myomatous nodes primarily of subserous location. The location of nodes was in the body of the uterus, and in 4 cases at the edge of the placental site, in other cases - separately. This indicates that the attachment of the ovum and placentation occurs in the areas with better blood flow, and the appearance of new nodes during the pregnancy occurs where the blood flow is reduced, and where there are fewer blood vessels.

The dimensions of nodes in the patients of Subgroup 3a ranged from 7 to 80 mm, the number of nodes identified by ultrasound was from 3 to 7. In all the cases, there was noted increased motor activity of the foetus and an increase of the tone of the uterus, and in 7 (19.4%) patients the hypotrophy of foetus was revealed.

The dopplermetry study of fetoplacental complex and nodes revealed the 1st degree disorder of utero-placento-foetal blood flow (UPFBF) only in 19.4% of the patients of Group 3a and 1 pregnant woman of Group 3b. In the sizes of more than 35 mm, we found intranodular blood flow, RI in the vessels of small nodes ranged from 0.55 to 0.59, while in the larger and multiple nodes RI in the supply vessel of the node was in the range of 0.39 - 0.44, which made it possible to include the nodes to proliferative type. In the patients of Subgroup 3b, the blood flow in the nodes was characterized by relatively high RI, and ranged from 0.64 - 0.69, which was characteristic of simple nodes.

Dynamic ultrasound observation revealed that in Subgroup 3b the number and size of nodes did not increase. In Subgroup 3a, we noted the growth of nodes by 1.5-2 times in 33.3% pregnant women, especially after 20 weeks of gestation, there was an increase in the number of nodes in 13.9% pregnant women. This allowed to

include the myomas of the pregnant women of Subgroup 3a to the proliferative type, and in the pregnant women of Subgroup 3b - to the simple type.

60 pregnant women were allowed to give birth by Caesarean section. The indications for the surgery were obstetric complications (43), availability of multiple uterine myomas (13), and malnutrition of nodes (2). The volume of surgery was predominantly organ preserving, and ME was carried out in 54 (90%) women. Only in 6 (10%) women with multiple myomas, the uteruses were amputated during surgical operation without appendages, due to the developed hypotension of blood flow.

In general, the weight and height figures of the newborn corresponded to the gestational age. Only in 7 (19.4%) pregnant women of Group 3b, the mass of the children corresponded to the 1st degree of hypotrophy. The analysis showed that the presence of uterine myomas can influence on the duration of pregnancy and childbirth. The proliferating type of myomatous nodes in pregnant women is characterized by the increase of angiogenesis and reduction of RI that lead to their growth and increase in the number of nodes. For the diagnosis of malnutrition of myomatous nodes and solution of the problem of surgical treatment, the most informative method is the ultrasound with dopplerometry of blood flow in nodes.

The seventh chapter titled **“Individual approach to the treatment of uterine myomas depending on the type of nodes”** presents the results of the provided treatment. In choosing the method of treatment of patients with uterine myomas, we adopted an individual approach, which is determined by many factors: age of the patients, clinical manifestations, size and location of myomatous nodes, intensity of tumour growth, condition of reproductive function and other parameters.

There were 121 women with uterine myomas under our supervision, who received medicament treatment. After the examinations, the patients were divided into 2 groups: Group 1 - 69 women with the proliferating type of nodes and Group 2 - 52 women with the simple type of nodes. Of them, 54 women had infertility. Clinical examinations were conducted in two stages.

#### **Step I of the examinations:**

1. We chose the duration of the treatment of a myoma - a-GnRH (3 and 6 months) and determined its effectiveness.

2. We determined the peculiarities of surgical treatment and the amount of blood loss when conservative myomectomy was performed after 3 and 6 months of treatment with the medication a-GnRH.

Depending on the type of the provided medicament treatment, the patients were divided into subgroups: 1a and 2a, who received the medication a-GnRH for 3 months, 1b and 2b, who received the same a-GnRH, but for 6 months.

The medication a-GnRH was injected intramuscularly every 4 weeks for 3 or 6 months continuously. The clinical picture in all the patients of Groups 1 and 2 was similar and characterized by amenorrhea and signs of hypoestrogenemy (perspiring - 36.9%, feeling of “tides” - 22.6%, decreased libido - 14.3%). Clinical manifestations were more expressed in the patients of Subgroups 1b and 2b, who were treated with a-GnRH for 6 months.

Ultrasound monitoring of the decrease of the size of myomatous nodes was carried out simultaneously with dopplerometry.

So, before the treatment of the patients of Groups 1a and 1b, the RI ranged from 0.48 to 0.52. After a 3-month-treatment with this medication, the RI increased in proliferating myomas by 0.62-0.68, indicating the deterioration of the blood flow around myomatous nodes, along with a decrease of their sizes. In Groups 2a and 2b, the RI before the treatment was from 0.50 to 0.55, after 6 months – 0.68-0.80, while in the ultrasound after 6 injections of a-GnRH there was no significant reduction in the size of nodes, as it was after the first 3 injections. At the same time, the RI in the simple myomas significantly increased ( $p < 0.05$ ), while in proliferative myomas it increased to 0.57-0.64, but the difference in the data before the treatment was not reliable. In general, the size of the nodes reduced compared to the initial by 31-42%.

After the treatment for the prevention of the myoma recurrence, the patients of Groups 1 and 2 were assigned oral contraceptive drugs from 3 to 6 months. Dynamic ultrasound monitoring of the size of the nodes and the nature of the blood flow in the nodes demonstrated that the transfer of the patients of Group 1 to oral contraceptive drugs did not cause the relapse of formation of the nodes, did not lead to an improvement of the blood supply and changes in RI in 89.3% patients. However, in 10.7% patients the dimensions of the nodes did not change, but the RI was higher than the initial for 25%, while in the remaining patients - for 40-42% of the initial dimension. This was seen by us as the risk of myoma recurrence.

### **Step II of the examinations:**

1. The definition of the comparative effectiveness of a-GnRH and the drug esmiya (5 mg for 84 days).

2. The selection of the strategy of treatment depending on the nature of the reproductive function.

We carried out studies on the effectiveness of the treatment of the drug esmiya in 37 women with uterine myomas. To determine the effectiveness of esmiya at various types of myomas, as well as compare with a-GnRH, these patients were divided into 2 groups: 1c - 21 women with the proliferating node type and 2c - 16 women with the simple type of myomas. The obtained results were compared with the figures of Groups 1a and 2a, who received treatment with a-GnRH also for three months.

The patients with large nodes to 78 mm in diameter made one third in Group 1c (33.3%) and about one-fifth (18.8%) in Group 2c. Group 1c also included five women who were previously treated with drugs a-GnRH. Three of them had recurrence of nodes, and two of them had no significant reduction of nodes after 6 injections.

The clinical manifestations in the patients of both groups were characterized by amenorrhea. The signs of hypoenestrogenemy while taking esmiya were noted only in 3 (8.1%) patients.

Dynamic ultrasonic observation showed that in Group 1, esmiya application led to the decrease of the size of nodes by 35-50% of the initial. Big nodes

decreased by 30-35% as compared with the initial. The nodes to 2 cm in size were not determined in Groups 1c and 2c after the treatment. Medium nodes decreased by 2 times in more than half of the patients (56.3%).

The study of the blood flow in myoma nodes showed that the decrease of medium nodes by half and more resulted in vanishing of intranodular and sharp deterioration of blood flow around nodes, while the RI was 0.71-0.77 and 3 months later it increased to 0.9. Some nodes became avascular, indicating the effectiveness of the treatment.

The second phase of the examinations on defining the efficacy of esmiya showed that the latter had the best results compared to the drug a-GnRH according to the speed of involution of nodes and better tolerability.

The results of our studies suggest that early diagnosis and use of pathogenetic therapy for uterine myomas can replace the surgery with medicament treatment or significantly reduce their size. All this allowed reducing the number of the patients who underwent hysterectomy. Performing the myomectomy after esmiya is characterized by less blood loss, and better mobilization of nodes, due to a significant deterioration of blood flow in nodes compared to a-GnRH.

For the rehabilitation treatment, we used the drug Kukumazim – a natural complex of proteolytic enzymes, possessing a broad-spectrum of proteolytic activity: necrolytical, fibrinolytical, anti-inflammatory. The use of Kukumazim in the postoperative period in the form of electrophoresis after ME helped to the improvement of the contours of the uterus and disappearance of the myometrium heterogeneity. Further observation of the patients showed that the recurrence of nodes was not observed in them, while in the comparison group, 16.7% patients, who did not take rehabilitation treatment, had recurrent nodes of myomas during 14 months after the operation.

The research methods conducted by us allowed establishing correct diagnoses, choosing the methods of treatment and reducing the frequency of radical operations. This in turn led to the achievement of economic efficiency such as shortening the term of hospital stay after ME operation compared with radical operations, and reducing the temporary disability in the postoperative period.

The economic efficiency of shortening the term of temporary disability in the postoperative period was calculated according to the formula by T.I. Iskandarov (2005):

$$\mathcal{E}_{ep} = (\mathcal{A}_1 - \mathcal{A}_2) \times (\Gamma + E) \times H - 0,15 \times K$$

Where  $\mathcal{A}_1$  - the average number of days of disability of one patient because of this disease before the introduction of the method;  $\mathcal{A}_2$  - the average number of days of disability because of this disease after the introduction;  $\Gamma$  - daily average individual output, soum/day;  $E$  - average amount of temporary disability allowance, soum/day;  $H$  - scale of introduction (number of patients per year, who are expected to receive or have already received the new method of treatment);  $0.15$  - normal efficiency coefficient;  $K$  - the estimated cost for the introduction of this method.

The average economic efficiency of the proposed method of research and treatment was about 13 634 430 soums for 200 patients or about 70 thousand soums per patient. The economy of medicaments for one patient (when esmiya was assigned) averaged 2 250 000 soums. The introduction of the proposed algorithm of examination of patients allowed improving the quality of diagnosis, determining the types of myomatous nodes, providing medicament treatment and preserving the reproductive organ in 80% cases, and restoring the fertility in 36.4%. Social importance of the conducted research, organ-preserving treatment and restoration of the reproductive function is in that they improve the life quality of women and reduce the frequency of radical operations.

## CONCLUSION

1. The results of the studies showed that over the past 10 years there have been an increase in the morbidity of uterine myomas in women of reproductive age to 34.6%. In 65.2% cases, surgical treatment in women under 40 years old ended with the loss of the reproductive organ. Thus, hysterectomy was performed in 39.6% and total hysterectomy – in 25.6%. During the recent 5 years, the frequency of ME has increased – from 5 to 20% operations on the uterus.

2. The presence of clinical symptoms, the location of the nodes in the upper and lower thirds of the uterine body characterized by the best blood supply, recurrence and occurrence of new nodes, especially at the termination of supporting treatment are characteristic of the proliferating uterine myomas. Asymptomatic nature and mostly subserous location of the nodes in the middle third is typical of simple myomas.

3. The dopplermetry definition of blood flow in myomatous nodes allows identifying the type of myomatous nodes (simple or proliferative) for the choice of the method of treatment. Ultrasound and dopplermetry markers of proliferating myomas are: the presence of multiple nodes, increased blood flow in and around the node, the average level of RI, primarily centripetal growth of nodes. Single, avascular nodes with high resistance index is characteristic of simple uterine myomas.

4. Pathomorphological studies conducted using light and electron scanning microscopy confirmed the presence of active centres of angiogenesis in the proliferative uterine myomas with the formation of multiple centres of neovascularization and formation of growth zones of myomatous nodes. The increase of the area of the vascular node was also discovered, which explains the clinical symptoms of proliferating myomas.

5. The increase in the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6 by 4-5 times, and TNF- $\alpha$  by 1.7 times) and the reduction of anti-inflammatory cytokines (IL-10 by 1.4-2.2 times) as compared with the control promote the growth and proliferation of myomas. In proliferating myomas, a high level of VEGF (by 2.5 times) indicate the activation of angiogenesis which allows using it as a marker of proliferating fast growing myomas. X-ray contrast studies of myomatous uterus

also revealed the increased vascular pattern mainly at proliferating uterine myomas.

6. Changes in the levels of growth factors (VEGF, TGF- $\beta$ 2) demonstrate the role of the immune system in the pathogenesis of uterine myomas. Transforming growth factor TGF- $\beta$ 2 has high dose-dependent cytotoxic effect on the cells of uterine myomas in vitro study. Low concentrations of TGF- $\beta$ 2 stimulate the proliferation of the cells, and high concentrations block the proliferation and strengthen the apoptosis.

7. A comprehensive examination, including ultrasound scanning with dopplermetry, definition of VEGF, IL6, TNF- $\alpha$  allow identifying the type of myomatous nodes for the choice of the strategy of treatment. The sensitivity of the complex method of studies comprises 96%, specificity - 91%. There was an inverse correlation dependence of clinical and laboratory parameters of RI and VEGF ( $r = - 0.37-0.63$ ). The statistical probability of a correct diagnosis of the proliferating myoma based on data of studies is 0.87.

8. Pregnancy with proliferative-active myomas often occurs with complications (by 6.6 times) than the simple type of node. The proliferative type of myomatous nodes is characterized by the growth and increase of the number of nodes during pregnancy and recurrence of myomas in the postnatal period. The probability of the risk of recurrence was 8.3%.

9. The efficiency of the organ-preserving treatment for uterine myomas depends on the duration of the disease, presence of symptoms, early treatment of myomas with the medicaments a-GnRH and esmiya. The treatment of myomas with a-GnRH is most effective for small-sized simple non-proliferative myomas. The probability of the risk of recurrence after the conservative treatment of the myomas amounted to 4.5%.

10. Preoperative treatment of myomas using the medicament esmiya for 3 months facilitated the performance of ME; laparoscopic ME had advantages over laparotomic enucleation of nodes in the form of reduced blood loss by 2.8 times and the time of the operation (2 times faster). The restoration of fertility occurred when ME was performed by laparoscopy in 3-6 months and by laparotomy in 12 months after the operation. The frequency of radical operations at the time of the study decreased by 2 times.

11. Comprehensive treatment including the rehabilitation treatment with proteolytic medications using medicinal electrophoresis increased the efficiency of modern organ-preserving treatment and promoted the prevention of the recurrence of uterine myomas. This made it possible to restore the reproductive function in 36.4% women within 12 months after ME.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I. бўлим (I часть; I part)**

1. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А. Современные подходы к консервативному лечению миомы матки у женщин с бесплодием // Медицинский журнал Узбекистана. – 2012. - №5. – С.16-18. (14.00.00 №8)

2. Муратова Н.Д. Дифференцированный подход к лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Медицинский журнал Узбекистана. – 2013. - №3. – 56-58. (14.00.00 №8)

3. Muratova N.D., Zufarova Sh.A., Babadjanova G.S. Application of modern technology to determine the type of uterine fibroids and treatment options // Giornale Italiano di ostetricia e ginecologia. - 2013. – Vol. XXXV - №4 P.623-625. (14.00.00 №41 SCImago IF 0,108)

4. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А. Характер кровотока миоматозных узлов в зависимости от их топографии и вида // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2013. - №3 А. – С. 64. (14.00.00 №1)

5. Муратова Н.Д. Частота и характер оперативного лечения миомы матки // Журнал Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2014. - №3. – С. 44-46. (14.00.00 №1)

6. Муратова Н.Д. Течение беременности и родов у беременных с миомой матки // Журнал Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2014. - №3. – С. 47-49. (14.00.00 №1)

7. Муратова Н.Д., Петрова Т.А. Роль дисбаланса цитокинов в развитии лейомиомы матки у женщин // Медицинский журнал Узбекистана. – 2014. - №6. – С. 59-62. (14.00.00 №8)

8. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А., Эшонходжаева Д.Д. Диагностическое значение определения сосудисто-эндотелиального фактора роста при миоме матки // Журнал Теоретической и клинической медицины.- 2015. - №1. – С. 106 – 108. (14.00.00 №3)

9. Muratova N.D., Zufarova Sh.A., Babadjanova G.S. Efficiency of complex treatment and rehabilitation of myoma of the uterus at patients with infertility // Giornale Italiano di ostetricia e ginecologia. – 2014. – Vol. XXXVI.- №6. – С. 536-538. (14.00.00 №41 SCImago IF 0,108)

10. Муратова Н.Д., Калегин А.В. Особенности хирургического лечения больных бесплодием на фоне миомы матки // Хирургия Узбекистана. – 2015. - №1. – с. 32-35. (14.00.00 №9)

11. Муратова Н.Д., Сагатов Т.А., Садикова З.Ш., Хасанов Н.А. Морфофункциональные особенности строения миомы матки. Вестник ТМА. – №1. – 2016. – С. 82-84. (14.00.00 №13)

**II. Бўлим (II часть; II part)**

12. Свидетельство №DGU 03154 от 25.05.2015. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А., Бабаджанова Г.С. Программа для определения типа миоматозных

узлов у женщин с миомой матки:

13. Muratova N.D., Kurbanov B.B. The characteristics of uterine myoma nodes growth of women of reproductive age // Статья в сборнике конф мол ученых ТМА на англ. языке «Onli english», Ташкент – 2013, С. 87-89.

14. Муратова Н.Д., Абдувалиев А.А. Влияние трансформирующего фактора роста – бета 2 на пролиферацию клеток миомы // Казанский медицинский журнал. – 2015. – №6. – С. 91-93.

15. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А. Способы диагностики миомы матки и определения типа миоматозных узлов для подбора дифференцированного лечения: Методические рекомендации. – Ташкент, 2015. – 28 с.

16. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А., Курбанов Б.Б. Особенности ведения беременности у женщин с миомой матки // Матер Республиканской конф. «Критические состояния в акушерстве и гинекологии», 13 декабря 2012г, г.Карши в журнале Новости дермат. и репр. здоровья. – 2012. - №4. – С.103.

17. Муратова Н.Д., Курбанов Б.Б. Динамическое наблюдение в определении эффективности лечения миомы матки // Сб.трудов Конф.Молодых ученых ТашПМИ, 2013г, С. 292.

18. Muratova N.D., Zufarova Sh.A., Babadjanova G.S., Kurbanov B.B. Recovery of reproductive function in women with uterine fibroids // Материалы международного конгресса «The World Congress on Building Consensus out of Controversies in Gynecology, Infertility and Perinatology (BCGIP)» Istanbul, Turkey, May 30 - June 2, 2013

19. Muratova N.D., Zufarova Sh.A., Babadjanova G.S., Kurbanov B.B. Application of modern technology to determine the type of uterine fibroids and treatment options // Материалы международного конгресса «10 Congress of the European Society of Gynecology». Brussels, 18-21 Sept, 2013

20. Муратова Н.Д. Принципы консервативной терапии миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Материалы научно-практической конференции "Актуальные проблемы репродуктивного здоровья" в журнале Проблемы биологии и медицины. - 2013. - №4. - с. 73

21. Муратова Н.Д. Особенности роста и локализации миоматозных узлов // Педиатриянинг долзарб муамолари Республика илмий-амалий конференцияси. Тезислар туплами. Тошкент 4 декабр, 2013 йил, 131-132 бетлар

22. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А. Характер изменений цитокинового статуса у женщин с пролиферативным типом миомы // Журнал теоретической и клинической медицины. - Том 2. 3. 2014. – С. 73.

23. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А., Бабаджанова Г.С. Relationship between the level of pro- and anti-inflammatory proliferative character of fibroids // Материалы международного конгресса 23<sup>rd</sup> European Congress of Obstetrics and Gynecology» Glasgow, Scotland 7-10 May, 2014.

24. Муратова Н.Д. Особенности течения беременности у женщин на фоне миомы матки // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» М., 2014 – 549 с., 23-26 сентября 2014 г., С.- 131-132, г. Москва

25. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А., Закирходжаева Д.А., Саттарова С.А. Особенности органосохраняющего консервативного лечения миомы матки у женщин с бесплодием // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» М., 2014 – 549 с., 23-26 сентября 2014 г., С.- 301-302, г. Москва

26. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А., Эшонходжаева Д.Д. Комплексный подход к консервативному лечению миомы у женщин репродуктивного возраста // Материалы 7-го международного научного конгресса «Оперативная гинекология – новые технологии», 29-31 октября 2014 г., г. Санкт-Петербург в журнале «Журнал акушерства и женских болезней», спецвыпуск Том LXIII 2014. – С.- 16 – 17.

27. Муратова Н.Д., Эшонходжаева Д.Д. Определение уровня цитокинов в крови больных для выбора тактики лечения миомы // Материалы 7-го международного научного конгресса «Оперативная гинекология – новые технологии», 29-31 октября 2014 г., г. Санкт-Петербург в журнале «Журнал акушерства и женских болезней», спецвыпуск Том LXIII 2014. – С.- 20 – 21.

28. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А., Юлдашева Д.С. Роль реабилитационного лечения в профилактике рецидива миомы матки // Материалы научно-практической конференции с международным участием "Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины" в журнале Проблемы биологии и медицины. - 2014. - №4. (80). С. 156 – 157.

29. Muratova N.D., Zufarova Sh.A., Babadjanova G.S. Efficiency of complex treatment and rehabilitation of myoma of the uterus at patients with infertility // Материалы международной конференции Human Reproduction 2015. 16<sup>th</sup> World Congress on human reproduction 18-21 March 2015 Berlin, Germany в журнале Giornale Italiano di ostetricia e ginecologia. Poster p.50

30. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А., Эшонходжаева Д.Д. Особенности консервативного лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2015. - №2. – С. 164.

31. Muratova N.D., Abduvaliev A.A., Eshonkhodjaeva D.D. Effect of transforming growth factor TGF- $\beta$ 2 cell proliferation fibroids. Материалы международной конференции The 17<sup>th</sup> World Congress of Gynecological endocrinology 2-5 march 2016 Firenze, Italy. P.44

32. Muratova N.D., Zufarova Sh.A., Eshonkhodjaeva D.D. Features conservative treatment of uterine fibroids women of reproductive age. Материалы международной конференции The 17<sup>th</sup> World Congress of Gynecological endocrinology 2-5 march 2016 Firenze, Italy. P.45

33. Муратова Н.Д., Зуфарова Ш.А., Эшонходжаева Д.Д., Бабаджанова Г.С. Features of clinic of fibroids in women with adenomyosis. The 2nd SEUD Congress (Society of Endometriosis and Uterine Disorders) 12–14 May 2016. Barcelona, Spain

Автореферат «Тил ва адабиёт» журнали таҳририятида  
таҳрирдан ўтказилди \*\*.\*\*.2016 йил.

Босишга рухсат этилди: \_\_\_\_\_ 2016 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № \_\_\_\_\_.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ» ДУК