

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

СИДИКОВА НИГОРА МАЪРИФОВНА

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯЛИ АЁЛЛАРДА ХОМИЛА ТУШИШНИ
ТАШХИСЛАШ ВА БАШОРАТ ҚИЛИШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Сидикова Нигора Маърифовна

Гиперандрогенияли аёлларда хомила тушишини таъхислаш ва башорат қилишни такомиллаштириш.....3

Сидикова Нигора Маърифовна

Совершенствование диагностики и прогнозирования невынашивания беременности у женщин у гиперандрогенией25

Sidikova Nigora Ma'rifovna

Improvement of diagnostic and prediction of miscarriage in women with hyperandrogenism.....47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....50

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

СИДИКОВА НИГОРА МАЪРИФОВНА

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯЛИ АЁЛЛАРДА ҲОМИЛА ТУШИШНИ
ТАШХИСЛАШ ВА БАШОРАТ ҚИЛИШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PHD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.PhD/Tib1614 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва “ZiyoNet” Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Рузиева Нодира Хақимовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Каттаҳоджаева Маҳмуда Ҳамдамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джаббаровна Юлдуз Қасимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ «__» куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Д.И. Аҳмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ҳомиланинг тушиши (ХТ), она ва болани ҳимоя қилиш тиббий-ижтимоий муаммолар ичида энг муҳим масалалардан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...ҳомила тушиши кўрсаткичларининг 15% гача ўсиши ҳолати кузатилмоқда, бу кўрсаткич йилдан йилга ошиб бормоқда. Дунёда 15 миллионга яқин гўдаклар муддатидан аввал туғилади»¹. Сабабларнинг кўп омиллиги бу муаммони ташҳислаш ва даволашни қийинлаштиради ва бу ўз навбатда, ушбу патологияни эрта ташҳислаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақазо этмоқда.

Жаҳон миқёсида ҳомиладорлик вақтида юзага келадиган асоратлар, жумладан ҳомиланинг тушиши, барвақт туғруқ ҳавфи ривожланиши, уни эрта босқичда ташҳислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада ҳомиланинг тушишининг ҳавф омилларини аниқлаш, аёлларда андроген гормонларни аниқлаш, ҳомиладорликнинг ноҳуш оқибатларини баҳолаш, касалликни ташҳислашда биокимёвий ва гормонал маркерларини аниқлаш, қон ва сўлакда айрим биокимёвий ва гормонал кўрсаткичлар ҳолатини баҳолаш, ҳомиладорларда ҳомила тушиши ҳавфи фонида гемостазнинг айрим кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаш, предгравидар тайерланиш даврида соғлом турмуш тарзи тамойилларига таянган ҳолда ҳомиладорликни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш, ҳомила тушиши ҳавфига қарши даволаш-профилактик тадбирларни белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Бугунги кунда мамлакатимизда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, айниқса оналик ва болалик муҳофазасига алоҳида эътибор берган ҳолда, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон Қарорида «... аҳолига сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш»² вазифалари акс эттирилган. Халқимизга тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янада янги босқичга кўтариш, айниқса, репродуктив ёшдаги аёлларда ҳомила тушиши ҳавфини эрта ташҳислаш ва даволашни юқори замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият эгадир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сонли «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига

¹ World Health Organization website, 2017., <http://www.who.inthealthinfostatistics>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сонли «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Европа ва Марказий Осиё мамлакатлари олимлари маълумотларига кура, фертил ёшдаги аёлларда гиперандрогения ҳолатининг кенг тарқалганлиги тухумдонлар поликистоз синдроми (ТПКС) сабабли ҳисобланади. Ушбу синдромни патогенетик даволаш туғма буйрак усти беzi пўстлоғининг дисфункциясида (БУБПД) фарқлашни талаб этади (Bousmproula A., Kouskouni E., Benidis E. et al., 2018; Bednarska S., Siejka A., 2017; Li D., Li C., Xu Y. et al., 2016). Аёлларда андроген секрециясининг ортиши муайян клиник кўринишларга эга: гирсутизм (юз ва танада эркакларникидек соч ўсиши), acne vulgaris, себорея, андроген алопеция, барифония (овоз тембрининг пасайиши), маскулинизация (елканинг кенгайиши ва сонларнинг торайиши), клиторомегалия (клиторнинг катталашуши) – охиргиси маскулинизациянинг оғир даражаси (Bhide P., Nomburg R., 2016; Chen S., Jiang M., Ding T. et al., 2017; Tsikouras P., Spyros L., Manav B. et al., 2015). Шунинингдек, ГА аёлларда репродуктив тизимни ҳам бузади: менструал циклининг бузилиши (МЦ) беморларнинг 50-70% да, бепуштлиқ - 60-80% да, ХТ - 20-30% да учрайди. Натижада, ГА нафақат тиббий, балки ижтимоий муаммо ҳисобланади, чунки аёлнинг танасида содир бўлган ички ва ташқи ўзгаришлар фонида психо-эмоционал ҳолат ўзгаради ва ҳаёт сифати пасаяди (Kellesarian S.V., Malignaggi V.R., Kellesarian T.V. et al., 2017). Шу муносабат билан, гиперандрогенияни ривожланишига олиб келадиган патологияларни ўрганиш масаласи муҳим бўлиб ҳисобланади.

Россия олимларининг шарҳига кура, гиперандрогенияли аёлларда ҳомиладорлик 20% ҳолатларда ҳомила тушиши билан характерланади ва бу ҳомиладорликнинг биринчи триместрида 80%ида кузатилади. Эндокрин патология, хусусан ГА, ҳар бешинчи ҳомиладор аёлда ҳомиланинг одатий тушишининг сабаби бўлади (Мордык А.В., Новицкая Е.Л., Пузырёва Л.В., 2016). Ҳомила тушишига генетик ва юқумли ҳолатларнинг таъсири ҳам аниқлангандир. (Ахундова Н.Э. 2016; Caldwell A.S.L., Edwards M.C., Desai R. et al., 2017; Naderpoor N., Shorakae S., Joham A. et al., 2015). Ҳомиладорлик даврида андрогенлар концентрациясининг ошиши йўлдош дисфункцияси

(ЙД) ва ҳомиланинг бачадон ичи гипоксияси, бачадон-йўлдош томирларининг микроциркулятор оқимлари патологиясини (Zhang Y, Hu M, Yang F, Zhang Y., 2021) келтириб чиқаради. Бироқ, гиперандрогенияли аёлларда андроген гормонларни даражаси жинсий стероид гормонларни боғловчи глобулин билан боғланишига оид ўзгаришлар тўлиқ ва батафсил ўрганилмаган.

Шуни таъкидлаш жоизки, гиперандрогенияли ҳомиладор аёлларда перинатал асоратларнинг юқори хавфи мавжудлиги, ҳомиладорликни режалаштириш босқичида ҳомиладорликка салбий таъсир қиладиган гиперандрогения ҳолатини бартараф этиш мақсадга мувофиқдир (Mossa F, Latham KE, Ireland JJ, Veiga-Lopez A., 2019).

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, соғлиқни сақлаш амалиёти учун гиперандрогения сабабли ҳомила тушиши ҳавфи бўлган аёлларда сифатли, рационал, патогенетик асосланган ташхислаш, кузатиш ва профилактика қилиш тактикасини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар ўтказиш долзарб ва амалий аҳамиятга касб этади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.980006703 “Болаларда тугма ва орттирилган касалликларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш” (2020–2023) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомиладорликдан олдин ва ҳомиладорлик даврида гиперандрогенияси бўлган аёлларда диагностик маркерлар ишлаб чиқиш ва комплекс даволашни самарадорлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

предгравидар тайёрлаш босқичида гиперандрогения ва ҳомила тушиши бўлган беморларда клиник ва эндокрин ҳолатларнинг хусусиятларини баҳолаш;

анамнезида ҳомила тушиши бўлган нормал ва ортиқча вазнли беморларда гиперандрогения фонида ҳомиладорлик кечишини ва прогноз қилишни энг маълумотли гормонал ва биокимёвий маркерларини аниқлаш;

гиперандрогенияли аёлларда андрогенлар миқдори инсулинсимон ўсиш омили-1 ва гликоделин концентрациялари ҳомиладорлик асоратлари частотасида ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

тухумдонлар поликистози синдроми билан боғлиқ гиперандрогенияли, нормал вазнли ва ортиқча тана вазни бўлган аёлларда ҳомиладорлик кечиши ва натижаларини комплекс предгравидар тайёрлаш усулининг давомийлиги ва усулига қараб баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика перинатал маркази маслаҳат-ташхис поликлиникаси ва Республика аҳоли репродуктив саломатлиги марказида 2019 йилдан 2020 йиллар давомида 21-35 ёшгача бўлган 106 нафар гиперандрогенияли ва анамнезида ҳомила тушиши бўлган аёллар ва 20 нафар соғлом аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида гормонал ва биокимёвий текширувлар учун периферик қон ва сўлак материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник маълумотлар, анамнез, лаборатор, гормонал (ФСГ, ЛГ, умумий ва эркин тестостерон, андростендион, дегидроэпиандростендион, 17-гидроксипрогестерон) биокимёвий (гликоделин, инсулинсимон ўсиш омили-1, Д витамини), инструментал (бачадон ва ортиқларини ультратовуш текшируви) ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

нормал ва ортиқча тана вазнига эга гиперандрогенияли аёлларда қон зардоби ва сўлакдаги гликоделин ва инсулинсимон ўсиш омили-1 нинг ҳомила тушиши ва ҳомиладорлик давридаги асоратларини профилактикасида корреляцион боғлиқликнинг диагностик қиймати исботланган;

ҳомила тушиши бўлган аёлларда комплекс предгравидар тайёрлашнинг оптимал усули ва давомийлигини ишлаб чиқиш йўли билан гиперандрогенияли аёлларда ҳомиладорлик асоратлари частотасини сезиларли даражада камайтириши исботланган;

тухумдонлар поликистози синдроми билан боғлиқ гиперандрогенияли аёллар тана вазнининг ҳомиладор бўлиш эҳтимолига ва ҳомиладорликнинг ҳар уч ойлигида ҳомиладорлик кечиши асоратларига ва перинатал натижаларга таъсири исботланган;

тавсия этилган предгравидар тайёрлаш усулининг самарадорлиги ҳомиладорликнинг ҳар уч ойликларида юзага келадиган асоратларнинг частотаси ва оғирлигини камайтириш ва гиперандрогенияли аёлларда перинатал натижаларни яхшилаш орқали исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тухумдонлар поликистози синдроми билан боғлиқ гиперандрогенияли аёлларда сўлак ва қон зардобидаги гормонлар даражаси ўртасидаги боғлиқликнинг ишончлилигига асосланиб гормонал ҳолатни сўлакда аниқлашнинг мақсадга мувофиқлиги ва самарадорлиги асосланган;

тухумдонлар поликистози синдроми билан ортиқча тана вазнига эга гиперандрогенияли аёлларда ишлаб чиқилган ва давомийлик муддати тавсия этилган комплекс предгравидар терапия усули самарадорлиги ҳомиладорлик даври асоратлари профилактикаси ва перинатал натижалар яхшиланиши йўли билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлларилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилаганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан тасдиқланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти проспектив тадқиқот, сўлак ва қон зардобда гормон даражасининг ўзаро боғлиқлиги туфайли сўлакда тухумдонлар поликистози синдроми билан боғлиқ гиперандрогенияли беморларнинг гормонал ҳолатини аниқлашнинг мақсадга мувофиқлиги ва самарадорлиги исботланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тухумдонлар поликистози синдроми билан боғлиқ гиперандрогенияли аёлларда ишлаб чиқилган комплекс предгравидар тайёрлаш усули ҳомиладорликнинг юзага келиши частотасини ошириш, ҳомиладорлик даври кечилиши яхшилаш ва перинатал асоратларни частотасини камайтириш имконини яратганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Гиперандрогенияли аёлларда ҳомила тушиши диагностикаси ва прогнозини такомиллаштириш бўйича олинган натижалар асосида:

аёлларда тухумдонлар поликистози синдроми билан боғлиқ гиперандрогенияни самарали тасҳислаш ва комплекс предгравидар даволаш усулларида фойдаланиш орқали амалга оширилган илмий натижалар асосида “Гиперандрогенияли аёлларда комплекс предгравидар тайёрлашни қўлланилиши” услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 02 декабрдаги 8н-р/1169-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ҳомиладорлик юз бериши частотаси ошиши, муддатдан аввал туғруқ частотаси ва кам вазнли чақалоклар туғилиши камайтириш, перинатад асоратларни камайтириш ва тирик туғилган болалар солиштирма оғирлигини ошириш имконини берган;

гиперандрогенияли аёлларда ҳомила тушишини диагностикаси ва прогноз килиш усулларида такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётида, жумладан, Республика перинатал маркази ва Республика аҳоли репродуктив саломатлиги марказининг маслаҳат-ташҳис бўлими амалиётида жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 декабрдаги № 8н-з/540-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижалари клиник амалиётда жорий қилиниши орқали амбулатор даволаниш вақтини қисқартириш, стационар даволаниш частотасини камайтириш, перинатал асоратлар сонини камайтириш ва тирик туғилган болалар солиштирма оғирлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда, жумладан, 1 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 та республика ва 1 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 123 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва мавзуси тавсифланади, тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари келтирилган, натижаларнинг аҳамияти аниқланган. Тадқиқот натижаларининг соғлиқни сақлаш амалиётига татбиқ этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Гиперандрогения тушунчаси ва унинг хомиладорликка таъсири, аёлларда гиперандрогенияни ташхислаш ва даволаш масалалари”** номли биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилади. Муаммонинг ҳозирги ҳолати бўйича маҳаллий ва хорижий адабиётларнинг маълумотлари таҳлил қилинди. Ушбу патологиянинг этиологик ва патогенетик жиҳатлари акс эттирилди, ГА ривожланишининг клиник вариантлари тавсифланди. ГАли аёлларда ХТни тузатиш ва олдини олиш жиҳатларига алоҳида эътибор қаратилди.

Диссертациянинг **“Гиперандрогенияли беморларни текширишнинг умумий клиник хусусиятлари ва тадқиқот усуллари”** номли иккинчи бобида анамнезда ТПКС ва ХТ сабабли ГАли беморларнинг умумий тавсифи берилган. Тадқиқот иши 2019-йилдан 2021-йилгача республика перинатал маркази ва Республика аҳоли репродуктив саломатлиги марказида олиб борилди.

Тадқиқот асоси предгаравидар тайёрлашда анамнезда ТПКС ва ХТ бўлган 21 ёшдан 34 ёшгача бўлган 146 нафар беморларнинг текширув маълумотларига асосланганди (ўртача ёш $28 \pm 1,3$ ёш), шундан I гуруҳга семириш олдида бўлган ва семиз беморлар (62 нафар беморлар) ва II гуруҳга меъерий тана вазнига эга беморлар (64 нафар беморлар) киритилди.

Тадқиқотга **киритиш мезонлари** қуйидагилар эди: хомиладорликдан олдин клиник ва /ёки биокимёвий тасдиқланган ГА, репродуктив функция бузилиши (анамнезда ТПКС ва ХТ, бепуштлиқ) ГА туфайли анамнезда ёки текшириш пайтидаги ГА, 21-34 ёш.

Тадқиқотдан **чиқариб ташлаш мезонлари қуйидагилар:** кўп мартали хомиладорлик, оғир соматик патология ва/ёки асоратларни ривожланиши, бошқа ҳар қандай гормонал терапия, беморни тадқиқотда иштирок этишдан бош тортиши, оғир эндокрин касалликлар: гипо - ёки гипертиреоз, гиперпролактинемия, Кушинг касаллиги, гормонал гомеостазни бузадиган экстрагенитал патология, классик БЎБТД,

гормонал фаол андроген ишлаб чиқарувчи тухумдон ва адренал ўсмалари, антифосфолипид синдроми, гематологик патология – анамнезда тромбозлар ва бошқалар., турмушда эркак бепуштлиги омили, эрта ҳомила тушишининг гинетик сабаблари, тамаки чекиш, алкоголизм, гиёҳвандлик ва бошқа ёмон одатлар, эндокрин тизими аъзоларига жарроҳлик аралашуви, анамнезда қорин бўшлиғи жароҳатлари ва БМЖ. Анъанавий умумий клиник текширишдан ташқари касаллик анамнезини йиғиш, қон зардобидаги гормонал фонни аниқлашнинг лаборатория усули, сўлакдаги гормонларни аниқлашни ўрганиш ўтказилди.

Қон зардоби ва сўлакда гормонларни ўрганишда гонадотропини (ФСГ, ЛГ), ТТГ, пролактин, умумий ва эркин тестостерон, дигидротестостерон, андростенедион, дегидроэпиандростенедион-сулфат, 17-гидроксипрогестеронни аниқлаш назарда тутилган. Гликоделин (РР14) - эндометрий сифат кўрсаткичи сифатида беморлар қонида аниқланди. Витамин Д (25-ОНД) ва ИЎОЎ-1 даражаси биокимёвий анализлардан текширилди. Ташқи текширув давомида диққатни тана тузилишига, иккиламчи жинсий хусусиятларнинг табиати ва оғирлик даражасига, уларнинг ўзгариш даражасига эътибор қаратилди. Гирсутизмнинг ифодаланганлиги Ferriman-Gallwey шкаласи бўйича баҳоланиб, “гирсут сони” ни балларда ҳисоблаб, меъёр сифатида 7-12 балл миқдори олинди, ўртача гирсутизм 20-25 балл билан белгиланди, яққол гирсутизм - 25 баллдан ошди.

ТВИ ҳар бир беморнинг вазн ва бўй формуласига мувофиқ ҳисобга олинган ҳолда стандарт усул бўйича аниқланди:

$$ТВИ = m / h^2$$

бу ерда m – тана оғирлиги килограммда, ва h – бўй баландлиги метрларда. ТВИ одамнинг вазни ва бўйини мувофиқлигини аниқлаш ва массанинг етишмаслигини, меъёр ёки ортиқча вазн миқдорини аниқлашга имкон беради. Физиологик ТВИ меъёри 18,5 дан 24,9 кг/м² гача деб қабул қилинган [16].

Назорат гуруҳи, шу жумладан, барча гуруҳлар, беморларнинг ҳолатини **лаборатория тадқиқотлари**, даволаш пайтида биринчи марта мурожаат қилганда клиник кўрик билан параллел равишда ўтказилди, яна 2 ҳафтадан кейин прегравидар тайёрлаш ва тузатишни даволаш ва ҳомиладорлик даври тугаганидан кейин I (5-11 ҳафта), II (24-28 ҳафта) ва III (33-36 ҳафта) уч ойликларда туғруқча.

Лаборатория текшируви тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, унинг қуйидаги ўзига хос хусусиятлари ва дизайни асосида стандарт ва аниқ таҳлиллардан иборат эди: умумий клиник қон ва сийдик таҳлили, биокимёвий қон таҳлили, гемостазнинг турли алоқалари кўрсаткичлари, қон зардобида ва сўлакда стероид гормонлар даражаси, юқумли белгиларни аниқлаш. Асосий гуруҳ беморларида олинган натижалар НГдаги аёллар натижалари билан таққосланди. Гормонал фон МЦ нинг биринчи босқичида, ҳомиладорликдан олдин тузатувчи даволанишдан

кейин динамикада ва I (5-11 ҳафта), II (24-28 ҳафта) ва III (33-36 ҳафта) уч ойликдан туғруқгача ўрганилди. Витамин D билан таъминланганлик 2010-йилдаги Америка Академиясининг тавсияларига асосан баҳоланди [15]: қон меъёри - 30-35 нг/мл, камлиги - 10-29 нг/мл, етишмовчилик - 10 нг/мл дан паст. Биокимёвий қон параметрларини оригинал реагентлар, Architect 2000 (Abbott, АҚШ) ва Konelab 20i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) автоматик биокимёвий анализаторларида стандарт усуллар ёрдамида ўрганилди. Умумий клиник қон таҳлилининг барча кўрсаткичлари стандарт сертификатланган усуллар ва оригинал реагентлар ёрдамида автоматик гематология анализаторларида Cell-Dyn Ruby», Abbott, АҚШ ёки «ХЕ-2100», Sysmex, Япония) аниқланди. Гемостаз тизимини ўрганиш (гемостазиограмма) тромбоцитлар ва антикоагулянт алоқаларни ўрганиш, фаоллаштирилган рекалсификация вақти (РФВ), фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақтини (ФҚТВ) ўз ичига олди. ИР ни глюкоза бардошлик тести (ГБТ) билан аниқланди: инсулин ва глюкоза даражаси 75 грамм глюкозани оч қоринга оғиз орқали қабул қилганидан кейин ва овқатдан кейин 2 соат ичида аниқланди.

Гиперандрогенияли беморларни гравидал тузатувчи даволаш усуллари. Беморларнинг асосий гуруҳлари ҳар бири олдиндан А ва Б кичик гуруҳларига гравидар тузатувчи терапия турига бўлинган. А гуруҳининг I ва II кичик гуруҳлари беморларини прегравидар тайёрлаш бигуанидларни ўз ичига олган (метформин 500мг), УТТ назорати остида овуляция стимуляцияси - гонодропин чиқарадиган гормонлар агонистлари ва антагонистлари, антиэстроген препаратлар (кломифен цитрат) кунига 50-100 мг стандарт консерватив даволашдан иборат. УТТ фолликулалар ўсиш динамикасини назорат қилиш учун амалга оширилди. Ҳайз циклининг 14-кунидан бошлаб беморлар гестагенлар (дидрогестерон 10/20 мг ёки микронизацияланган прогестерон 100 мг (кунлик доза - 200-300 мг) қабул қилишди, ҳомиладорлик бошланиши билан ҳам уларни қабул қилишни давом эттирдилар. УТТ билан тасдиқланган ҳомиладорлик даврида, бачадон бўшлиғида тухум ҳомила бўлиши учун, микронизли прогестерон турли ҳомиладорлик даврларида асоратларни хавфини камайтириш учун 36 ҳафтагача узайтирилди. Кичик гуруҳлар I ва II гуруҳ беморларнинг прегравидар тайёрлаш стандарт консерватив даволашдан иборат бўлди, соғлом турмуш тарзи, тез эрувчан глюкоза ва юқори инсулин индексбор маҳсулотларни рациондан чиқаришни ўз ичига олди. Хужайраларнинг инсулинга сезгирлигини ошириш учун 750мг (кунлик доза 4000 мг гача) миоинозитол стандарт даволанишга киритилган

Овуляцияни стимуляция қилиш УТТ назорати остида гонадотроп гормонлар, антиэстроген препаратлар (кломифен цитрат) нинг агонистлари ва антагонистлари томонидан кунига 50-100 мг да амалга оширилди. Биокимёвий ҳомиладорликнинг бошланишида метформин тўхтатилди, миоинозитол давом эттирилди.

Шахсий тадқиқотларимиз натижалари

Асосий гуруҳдаги беморларнинг ижтимоий аҳволини таҳлил қилганда, беморларнинг 86,51% (n =109) фаол ижтимоий мавқега эга эканлигини аниқладик, олий маълумотли беморлар кўп учради - 65,08% (82 нафар аёллар) ва 21,43% (27 аёллар) ўрганиш бошида университетларда ўқиган, қолган 17 нафар аёллар (13,49%) уй бекалари эди. Дастлабки даволашда барча беморларда бирламчи ёки иккиламчи бепуштлиқ, ХТ, МЦ касалликлари шикоятлари бор эди. Асосий гуруҳларнинг барча беморларида ҳайз ва/ёки репродуктив функцияларнинг бузилиши аниқланди. II гуруҳдаги беморлар I гуруҳ билан НГ (p≤0.05) солиштирганда вегетатив-қон томир ва нейропсихик аломатлар сезиларли даражада тез-тез аниқланди. I ва II гуруҳ беморларининг ўтказилган касалликлари НГ дан фарқ қилмади, фақат нейроинфекциялар частотаси II ва НГ га нисбатан I гуруҳ беморларида анча юқори бўлди (p<0.05). Бирламчи бепуштлиқ I гуруҳ беморларида анча кенг тарқалган (70.97%, n =44). Иккиламчи бепуштлиқ эса сезиларли даражада кўпроқ II гуруҳда қайд этилган (73.44%, n =47). I гуруҳда 41.94% (n =26) эрта ҳомила тушишини II гуруҳ билан солиштирганда 26,56% (n=17) (p<0,05) сезиларли даражада кўпроқ тарқалган эди.

I ва II гуруҳлардаги ҳомиладор аёлларда морфограммалар таҳлил қилинганда, тана туридаги аҳамиятсиз фарқ аниқланди. I гуруҳ беморларининг кўпчилигида эркакларникига ўхшаш соч тўкилиши аниқланган, висцерал семизликнинг тури балоғат ёшидан 22.58% (n =14), қолган 77.42% (n =48) - балоғат давридан кейинги даврда аниқланган (1-жадвал). II гуруҳдаги ҳолатда – 81.25% (n =52) аёллар тана тузилишига эга бўлган.

Жадвал 1

I ва II гуруҳлар ва НГ гуруҳдаги беморларнинг анамнези ва объектив текшируви маълумотлари

Параметрлар	I гуруҳ (n=62)	II гуруҳ (n=64)	КГ (n=20)
Бирламчи бепуштлиқ	44 (70,97%)	14 (21,88%)	--
Иккиламчи бепуштлиқ	14 (22,58%)	47 (73,44%)	--
Ҳомилани эрта йўқотишлар	26 (41,94%)	17 (26,56%)	--
МЦ бузилишлари	52 (83,87%)	46 (71,88%)	--
Эркаклар тана тузилиши	60 (96,77%)	52 (81,25%)	--
Аёллар танаси тури	2 (3,23%)	12 (18,75%)	20 (100%)
Гирсутизм баллари	22,7±1,5	22,2±1,6	4,7±0,68
Акне	10 (16,13%)	9 (14,06%)	--
Стриялар	38 (61,29%)	26 (40,63%)	--
Нигроид акантоз	14 (22,58%)	8 (12,50%)	--

ТПКСнинг ташхиси анамнез, шикоятлар ва лаборатория ва инструментал тадқиқот усуллари натижаларини ҳисобга олган ҳолда амалга оширилди. Гормонал фон индуцирланган ва табиий МЦда 2-3 кун ўрганилди умумий тестостерон $4,12 \pm 0,26$ нг/мл, ДГЭА-С – $9,83 \pm 0,35$ мкмоль/л., ЛГ – $13,51 \pm 1,79$ МЕ/л, ФСГ – $5,34 \pm 0,55$ МЕ/л, 17-ОНП ўсиш $1,85 \pm 0,75$ нг/мл дан ортиқ эмас, ЛГ/ФСГ нисбати – $2,78 \pm 0,75$, яъни 2 дан ортиши асосий гуруҳдаги барча аёллар учун ТПКС диагностикаси мезони эди. МЦ 3-7 кундаги УТТда (гиперэхоген строма ҳисобига маржон шаклида (10-12 дан ортиқ) тухумдонлар капсулалари диффуз ва /ёки периферия бўйлаб 10 см^3 қаттиқлашиши) ТПКС белгилари асосий гуруҳлардаги аёлларнинг кўпчилигида топилган. Бундай кўринишни визуаллаштириш ГА бўлган аёллар учун хосдир.

Асосий ва НГ беморларнинг тузатувчи прегравидар терапия бошланишидан олдинги гормонал фонлари 2-жадвалда келтирилган. Жадвалдан кўриниб турибдики, ГАдаги гормонал фон НГ кўрсаткичларидан кескин фарқ қилади, шунинг учун барча кўрсаткичлар сезиларли даражада фарқ қилади ($p < 0.05$), ФСГ ва 17-ОНП бундан мустасно, фарқлари статистик аҳамиятга эга эмас ($p > 0.05$), бу эса, афтидан, ГА - ТПКС табиатидан келиб чиқади. Икки асосий гуруҳ ўртасидаги статистик жиҳатдан муҳим фарқларга эътибор бериш керак ва бу ерда асосий сабабчи омил ортиқча вазн (метаболик синдром) ва шунга мос равишда беморларнинг инсулин қаршилигидир. Шундай қилиб, дигидротестостерон ($p < 0.05$) ва гликоделин РР14 ($p < 0.05$) кўрсаткичлари семиришдан олдин ва семиз беморларда сезиларли даражада юқори эди.

I ва II ва НГ беморларининг тузатувчи даволанишдан олдинги гормонал фонлари

Параметрлар	I гуруҳ (n=62)		II гуруҳ (n=64)		КГ (n=20)	
	Қонда	Сўлакда	Қонда	Сўлакда	Қонда	Сўлакда
Умумий тестостерон, нг/мл	4,32±0,37*	4,09±0,35*	4,12±0,36*	3,75±0,28*	3,87±0,09	3,27±0,10
Эркин тестостерон, пг/мл	3,79±0,13*	3,4±0,15*	2,98±0,15*	2,75±0,16*	1,2±0,15	0,8±0,10
Дигидротестостерон, пг/мл	450,3±12,4*	415,6±12,3*	395,2±16,3*	327,3±12,4*	191,9±11,4	116,7±10,3
Андростендион, нмоль/л	13,5±3,9*	13,1±3,4*	11,7±3,25*	11,5±3,3*	0,89±0,25	0,90±0,20
Дигидроэпиандростерон-сулфат, мкмоль/л	11,55±0,55*	10,09±0,60*	9,82±0,63*	9,11±0,60*	6,8±0,16	5,04±0,13
17-гидроксипрогестерон, нг/мл	1,85±0,75	1,79±0,80	1,49±0,68	1,45±0,60	1,02±0,20	0,97±0,18
ЛГ, МЕ/л	13,51±1,79*	12,47±1,89*	11,8±1,4*	10,09±1,25*	8,5±0,9	7,8±0,8
ФСГ, МЕ/л	5,9±0,50	5,6±0,35	5,34±0,45	5,01±0,25	5,5±0,15	5,3±0,19
ЛГ/ФСГ	2,78±0,75*	--	2,29±0,28*	--	6,8±0,6	--
Гликоделин РР14, мкг/мл	14,81±0,91*	--	18,72±0,85*	--	33,58±1,35	--
ИПФР-1, нг/мл	537,08±35,6*	--	496,23±36,2*	--	367,5±26,8	--

Эслатма: * - I ва II назорат гуруҳига ($p < 0.05$) нисбатан статистик муҳим гуруҳлараро фарқлар.

Биз томонимиздан ТВИнинг дигидротестостерон ($r = 0.60$) ва бевосита - гликоделин PP14 ($r = 0.58$) даражаси билан кучли бевосита корреляцияси аниқланди. Статистик ишловларни таҳлил қилиш натижасида ИЎОЎ -1 билан ТВИ нинг муҳим ($r < 0.05$) ўртача корреляцион кучи, I гуруҳ беморларида ($r = 0.48$), гликоделин ($r = 0.47$), андростенедион ($r = 0.50$), эркин тестостерон ($r = 0.42$), гирсутизм баллари ($r = 0.44$) борлиги аниқланди. Беморларнинг назорат гуруҳида ($r < 0.23$) юқоридаги параметрларнинг ўзаро боғлиқлигини топмадик. Манн-Уитни мезони ГА нинг клиник кўринишларида иккала гуруҳда ҳам сезиларли фарқлар аниқланмади ($p > 0.05$). Корреляцион таҳлилга кўра ГА бўлган беморларнинг ёши клиник кўринишларининг кучи билан ($-0.3 < r < 0.3$) ишончли боғланишга эга эмас. ГАли беморларда гирсутизм баллари ва қуйидаги гормонлар даражалари ўртасида сезиларли ($p < 0.05$) тўғридан-тўғри муносабатлар аниқланди: андростенедион ($r = 0.51$), эркин тестостерон ($r = 0.47$), гликоделин ($r = 0.48$), ИЎОЎ -1 ($r = 0.46$). Гликоделин даражаси ва ИЎОЎ -1 ($r = -0.40$), андростенедион ($r = -0.41$), эркин тестостерон ($r = -0.44$) даражалари ўртасида муҳим ($r < 0.44$) бевосита бўлмаган муносабатлар аниқланди. Бундан ташқари, шуни таъкидлаш керакки, қон зардобидаги барча гормонлар кўрсаткичларининг корреляцияси беморларнинг сўлагида бир хил кўрсаткичлар билан ўрта ва юқори қувватли тўғридан-тўғри корреляцион алоқага эга эди ($0,41 < r < 0,65$). Асосий ва назорат гуруҳлари беморларининг гормонал фон кўрсаткичлари сўлакда ўлчанган ва қон параметрлари билан бир хил бўлган ўлчов доирасида кўплаб корреляцияларга эга бўлганида аниқроқ кўрсатилди, аммо шуни ёдда тутиш керакки, сўлак намуналари ва уни ўрганиш жуда содда, шунинг учун асосий гормонлар сўлакдаги концентрация даражаси билан ўлчанган. I ва II гуруҳлардаги ГА ли беморларда метаболлик анормаллик ИР ва гиперинсулинемия (ГИ) ташхиси учун глюкозага бардошлик тести (ГБТ) томонидан ўрганилди. ИР кўпроқ I гуруҳ беморларида – 87.10% ($n = 54$), II гуруҳда эса 50 нафар аёлларда (78.13%) топилган.

Жадвал 3

Тузатувчи даволашдан олдин I ва II гуруҳлар беморларнинг метаболizm даражаси

Параметрлар	I гуруҳ ($n=31$)	II гуруҳ ($n=37$)
Базал глюкоза даражаси, ммоль/л	4,15±0,25	3,75±0,15
2 соатдан кейин глюкоза даражаси, ммоль/л	5,16±0,29	4,49±0,25
Базал инсулин даражаси, мкЕ/мл	16,22±2,15	13,50±0,58
2 соатдан кейин инсулин даражаси, мкЕ/мл	41,50±5,05	25,23±4,62
Инсулиннинг глюкозага нисбати	3,92±0,50	3,09±0,25
НОМА/IR	3,15±0,45	2,31±0,26

МЦ бузилишлари I гуруҳда - 96.77% ($n = 60$), II гуруҳ беморларига нисбатан 87.50% ($n = 57$) ($p < 0.05$) да анча кенг тарқалган.

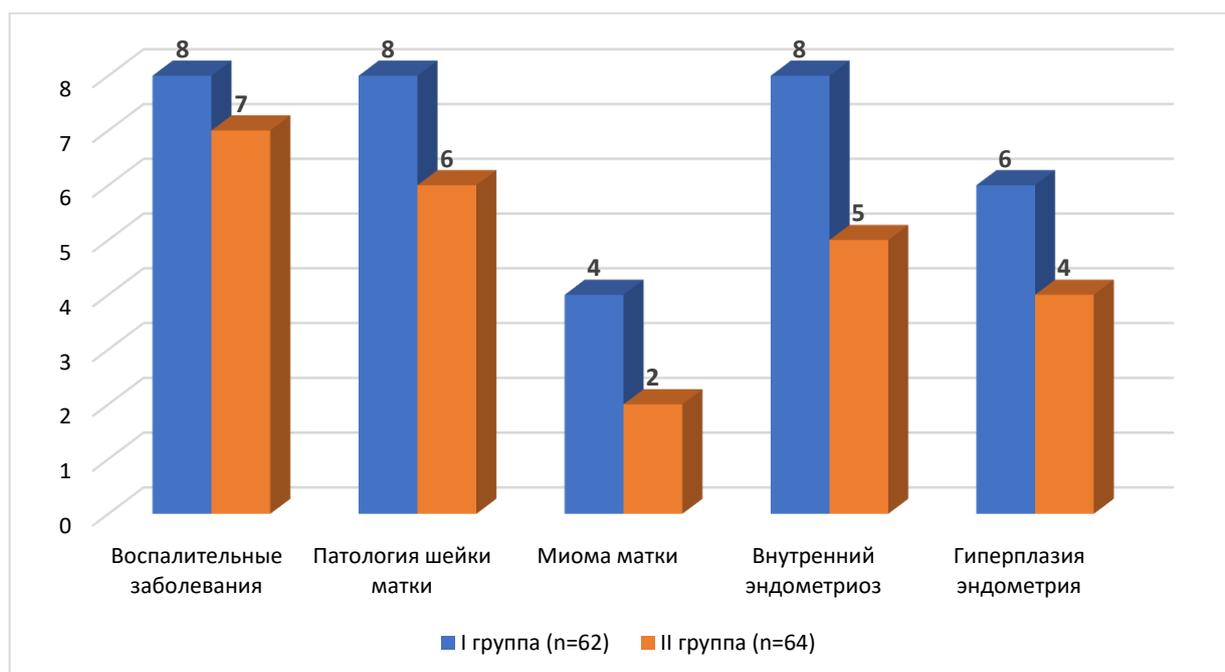
Жадвал 4

I ва II гуруҳлардаги беморларда МЦ бузилишларининг хусусиятлари

МЦ хусусияти	I гуруҳ (n=62)	II гуруҳ (n=64)
Олигоменорея	22 (35,48%)	22 (34,38%)
Иккиламчи аменорея	8 (12,90%)	4 (6,25%)
Менометрорагия	6 (9,68%)	3 (4,69%)
Беқарор цикл	16 (25,81%)	12 (18,75%)
Мунтазам ҳайз	6 (9,68%)	9 (14,06%)

Менархнинг ёшини таҳлил қилиб шуни аниқладикки, ГАли гуруҳларда у НГ дан анча юқори, шунинг учун I гуруҳда менархнинг ўртача ёши $14,15 \pm 1,55$, II гуруҳда - $14,02 \pm 1,29$ ёш, НГ да эса - $11,35 \pm 1,23$ ёш ($p = 0.014$ ва $p = 0.012$ га тенг). Бу қисман балоғат даврида андроген гормонларни кўп ишлаб чиқарилишини ва тухумдон функцияси нейроэндокрин назоратини ўз вақтида юзага келишини тасдиқлайди.

Анамнезида гинекологик патологияни таҳлил қилиш натижаси шуни кўрсатдики, тос аъзоларининг яллиғланиш касалликлари ва бачадон бўйни патологияси энг кўп аниқланган (2-расм). Лекин гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар топмадик ($p > 0.05$).



2 расм. I ва II гуруҳ беморларининг гинекологик касалликлари

Беморларимизнинг репродуктив йўқотишларини таҳлил қилиш 41.94% (26 нафар аёллар) да I гуруҳда (15.63% (10 нафар аёллар) II гуруҳдагига нисбатан ($p < 0.05$) генератив анамнезни сезиларли тарқалишини аниқлади. Биз асосий гуруҳда, кўпинча эндокрин тизим ва ошқозон-ичак тракти касалликларида биргаликда кечадиган соматик патологияни аниқладик (5-жадвал).

Жадвал 5

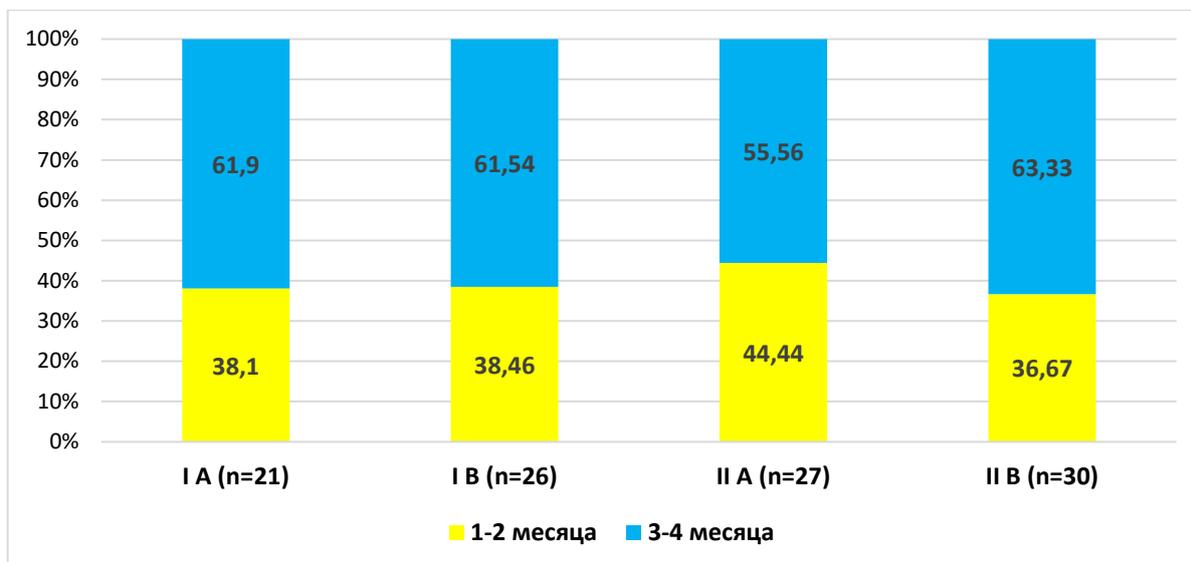
І ва II гуруҳ беморларида соматик патология

МЦ хусусияти	I гуруҳ (n=31)	II гуруҳ (n=37)
Урологик касалликлар	10 (16,13%)	11 (17,19%)
ССС Патологияси	2 (3,23%)	2 (3,13%)
Қалқонсимон без патологияси	14 (22,58%)	13 (20,31%)
ОИТ патологияси	16 (25,81%)	15 (23,44%)
Темир танқислиги анемияси	2 (3,23%)	3 (4,69%)

Тадқиқот натижасида, I гуруҳ аёлларининг 12.90% (n =8) ва II гуруҳ аёлларининг 7.81% (n =5) да биринчи марта алмаштиришни талаб қилувчи тироид патологияси аниқланди. Гипотиреоз (мажбурий жинсий гормонлар секрециясини камайтириб) ГА клиникасини ёмонлаштириб андрогенлар даражасини оширишини [5] унутмаслик керак ва шунинг учун айниқса ГА ли беморларда, қалқонсимон без гипофункциясини аниқлаш ва етарлича тузатиш керак. ГА ли аёлларда ўрганишнинг асосий босқичи, тана оғирлигидан қатъий назар генератив ва ҳайз вазифаларини тузатиш бўлди. Даволаш фонидида 88.89% (n =56) беморлар ҳомиладор бўлди: I гуруҳда 26 нафар (83.87%) II гуруҳда 30 нафар (93.75%). Шунинг эса тутиш керакки, айрим беморлар терапияга қарамасдан ҳомиладор бўлмади ва улар репродуктив усулларни қўллаш учун репродуктологга юборилди (3 расм).



Расм 3. Прегравидиар тайёргарликдан сўнг кичик гуруҳларга қараб, ҳомиладор бўлиш ва бўлмаслик, %



Расм 4. Прегравидиар тайёрлашдан кейин кичик гуруҳларга қараб, ҳомиладор бўлиш муддатлари, %

Биз, кичик гуруҳларидан қатъий назар ҳомиладорлик вақтини баҳоладик, бунда фақатгина ҳомиладор бўлган беморларни ҳисобга олдик (Расм. 4). Шундай қилиб, барча тўғирловчи прегравидиар тайёргарликнинг биринчи 2 ойи давомида 39.42% (n =41) беморларимиз ва 3 -4 ойда 60.58% (n =63) беморларимиз ҳомиладор бўлди. Назорат гуруҳида бу нисбат мос равишда 60% (n=12) ва 40% (n=8) га тенг бўлди. ТВИ ва тузатувчи прегравидиар тайёрлаш фарқига қарамай, кичик гуруҳлар ўртасида ҳомиладорлик вақти бўйича ҳеч қандай статистик муҳим фарқ аниқланмади. Ҳар икки гуруҳ беморларнинг мураккаб тузатишли прегравидар тайёрлаш тугагандан сўнг, ўрганиш гуруҳларида деярли барча гормонлар даражаси тенг бўлди, лекин ҳар бир гуруҳ ичида, гормон даражаси сезиларли даражада кичик гуруҳлар ўртасида фарқ қилди (жадвал 6). Ia ва IIa кичик гуруҳларидаги жадвалдан кўриниб турибдики, қон зардоби ва сўлакдаги гормон даражалари Ib ва IIb кичик гуруҳ кўрсаткичларига қараганда меъёрдан кўпроқ фарқ қилади. Умумий ва эркин тестостерон, дигидротестостерон, андростенедион, дигидроэпиандростерон сульфат ва гликоделин даражалари статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилади ($p < 0.05$). Семиришга мойил ва ва I даражадаги ($p < 0.05$), семиз I гуруҳдаги B кичик гуруҳ беморларига яхши таъсир кўрсатадиган мураккаб препаратнинг аниқ самарадорлигини кўрсатадиган тузатувчи прегравидар препаратининг иккита кичик гуруҳлари ўртасидаги статистик жиҳатдан сезиларли фарқларга эътибор бериш керак, аммо меъерий тана вазнига эга бўлган беморларнинг II кичик гуруҳида кутилган яхши самарадорликка эришилди. Биз ТВИ нинг дигидротестостерон ($r = 0.57$) ва гликоделин PP14 ($r = 0.56$) даражалари билан кучли тўғридан-тўғри корреляциясини ўрнатдик, шуни таъкидлаш керакки, иккала гуруҳнинг кичик гуруҳларида бу гормонлар даражаси бир хил гуруҳларнинг кичик гуруҳларига нисбатан анча яқин эди.

Тузатувчи прегравидар даволанишдан кейин асосий гуруҳлардаги ва НГ беморларининг гормонал фонлари

Параметрлар	I A гуруҳ (n=31)		I B гуруҳ (n=31)		II A гуруҳ (n=32)		II B гуруҳ (n=32)	
	Қонда	Сўлакда	Қонда	Сўлакда	Қонда	Сўлакда	Қонда	Сўлакда
Умумий тестостерон, нг/мл	2,78±0,15*	2,46±0,12*	2,45±0,15*	2,09±0,10*	2,21±0,17	2,08±0,14	1,88±0,08	1,64±0,07
Эркин тестостерон, пг/мл	2,41±0,18*	2,15±0,14*	1,73±0,16*	1,62±0,14*	1,55±0,15	1,34±0,13	0,97±0,10	0,81±0,09
Дигидротестостерон, пг/мл	252,1±13,6*	224,9±12,5*	223,6±13,4*	209,4±12,9	224,7±11,8	210,1±11,5	197,6±10,4	170,9±10,1
Андростендион, нмоль/л	10,04±3,9*	9,07±3,8*	8,27±3,7*	7,09±3,4*	9,4±3,35	7,13±3,25	7,44±3,15	6,81±2,95
Дигидроэпиандростерон-сулфат, мкмоль/л	9,37±1,85*	8,14±1,82*	6,02±1,78*	5,78±1,73*	6,13±1,63	5,04±1,58	4,31±1,23	4,04±1,18
17-гидроксипрогестерон, нг/мл	1,23±0,84	1,13±0,80	1,08±0,82	0,94±0,56	1,11±0,60	0,96±0,45	0,95±0,35	0,84±0,30
ЛГ, МЕ/л	8,93±1,25	8,18±1,22	7,87±1,15	7,66±1,12	7,61±1,13	7,54±1,11	6,73±1,08	6,33±1,05
ФСГ, МЕ/л	5,39±0,55	5,21±0,41	5,36±0,38	5,07±0,35	5,76±0,32	5,43±0,29	5,58±0,34	5,31±0,25
ЛГ/ФСГ	4,08±0,31		4,79±0,28		4,25±0,22		5,25±0,30	
Гликоделин РР14, мкг/мл	25,31±0,82*		31,74±0,84		27,67±0,80*		33,51±0,56	
ИУОЎ -1, нг/мл	413,98±36,2		376,31±35,4		387,63±34,5		365,8±27,9	

Эслатма: * - иккала гуруҳнинг А ва В кичик гуруҳлари ўртасидаги статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар (p < 0.05).

Олинган натижалар биз томонимиздан андрогенларни камайтириш ва ҳомиладорликни режалаштриш учун тавсия этилган кенг қамровли прегравидар тайёргарликнинг самарадорлигини тасдиқлайди. Бундан ташқари, шубҳасиз, гормонал фон динамикасининг намоёиши сифатида сўлақдаги гормонлар даражасини ўрганишнинг диагностик қиймати ҳам аҳамиятли. Гликоделин, ИҶОҶ -1, эркин тестостерон ва дегидроэпиандростенедион ўрганиш айниқса ТПКС сабабли ГА да, аёллар организмда содир бўладиган жараёнларнинг бир белгиси сифатида олдиндан гравидар тайёрлаш босқичларида аллақачон муҳим диагностика аҳамиятга эга.

Диссертациянинг **“Гиперандрогенияли беморларда ҳомиладорликнинг кечиши ва натижалари”** номли тўртинчи бобида ҳар иккала гуруҳдаги барча ҳомиладор беморларда ҳомиладорликнинг уч ойликлар бўйича кечишини баҳолаш тўғрисидаги маълумотлар таҳлил қилинади. Назорат гуруҳининг ҳомиладор беморлари билан таққослаш ҳам амалга оширилди.

Жадвал 7

Текширилаётган беморларда уч ойликлар бўйича ҳомиладорлик асоратлари

Гуруҳлар	Ҳомиладорликнинг тугаши таҳдиди, I уч ойликда		Ҳомиладорликнинг тугаши таҳдиди, II уч ойликда		Истмик-цервикал етишмовчилиги	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
I А (n=21)	9	42,86	6	28,57	5	23,81
I В (n=26)	7	26,92	5	19,23	3	11,54
II А (n=27)	8	29,63	6	22,22	6	22,22
II В (n=30)	7	23,33*	4	13,33*	1	3,33*
Жами (n=104)	31	29,81	21	20,19	15	14,42
Назорат гуруҳи (n=20)	2	10,00	1	5,00	0	0

Эслатма: * I А гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли фарқ ($p < 0.05$).

7- жадвалда I ва II уч ойликларда асоратларнинг частотаси кўрсатилган, шунинг учун биз ҳомиладорликни тўхтатиш таҳдидларнинг энг ортиқча тана оғирлиги ва стандарт олдиндан гравидар тайёрлаш фонида Ia кичик гуруҳда - 42,86% (9 нафар беморда), ТВИ меъёрий фонида кичик гуруҳда мураккаб тузатиш даволаш фонида 23,33% (7 нафар беморда аниқладик). Iв ва IIа гуруҳлар ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигининг асоратлари жиҳатидан деярли бир хил эди.

II уч ойликда Ia кичик гуруҳида ҳомиладорликнинг тугатилиши хавфи ҳомиладор аёлларнинг 28.57% ($n = 6$), IIв кичик гуруҳида эса 13.33% ($n = 4$), статистик жиҳатдан сезиларли фарқ бўлган ($p < 0.05$), шу жумладан, бу асорат 5% ($n = 1$) аёлларда ($p < 0.05$) аниқланган. Iв ва IIа кичик гуруҳлари бу асорат

деярли бир хил ва даярли бизнинг тадқиқотимизда ГА ли барча ҳомиладор аёллар ўртача кўрсаткичи билан мос келади.

ИСН ҳомиладорликнинг 14-22 ҳафтаси даврида 23.81% (n =5) кичик гуруҳ Ia аёлларида ташхис қўйилган бўлиб, бу кичик гуруҳ IIб - 3.33% (n =1) (p<0.05) да юзага келиш частотасидан анча юқори. Iв ва IIа кичик гуруҳлари статистик жиҳатдан даярли бу асоратда фарқ қилмайди ва бизнинг тадқиқотимизда ГАли барча ҳомиладор аёлларнинг ўртача миқдори билан даярли мос келади. ГА ли гуруҳларнинг барча беморларида ИЦЕ учрашида статистик муҳим фарқ бор назорат гуруҳига нисбатан ушбу асорат ҳеч қайси беморда аниқланмади (p<0,05). ГАли беморларда олдиндан гравидар тузатувчи терапиянинг давомийлиги ва эрта туғиш таҳдидининг частотаси ўртасидаги муносабатлар ўрнатилди. Прегравидиар тайёрлаш биринчи 2 ойида ҳомиладор бўлган барча гуруҳлар аёллари орасида, 17.07% (41 нафардан 7 нафари) эрта туғиш таҳдиди бор эди, бу пайтда прегравидиар 3-4 ой тайёрланган аёллар орасида эса 11.11% (63 нафардан 7 нафари).

Бунда IIв кичик гуруҳ ажратилди, унда ҳар иккала кичик гуруҳлар статистик сезиларли даражада бошқа барча кичик гуруҳлар (p <0.05) билан солиштириганда кам таҳдид бўлганлиги билан ажралиб турди.

Жадвал 8

Ҳомиладорликнинг учинчи уч ойлигининг кичик гуруҳлар томонидан ҳомиладорликдан олдинги тайёргарлик вақтига қараб асоратлари

Кичик гуруҳлар		Эрта туғилиш хавфи	
		Абс	%
I А гуруҳ (n=21)	1-2 (n=8)	2	25,00
	3-4 (n=13)	2	15,38
I В гуруҳ (n=26)	1-2 (n=10)	2	20,00
	3-4 (n=16)	2	12,50
II А гуруҳ (n=27)	1-2 (n=12)	2	16,67
	3-4 (n=15)	2	13,33
II В гуруҳ (n=30)	1-2 (n=11)	1	9,09
	3-4 (n=19)	1	5,26

Изоҳ: "1-2" - 1-2 ойлик коррекцион прегравидар тайёрлашда ҳомиладор бўлганлар; "3-4" - 3-4 ойлик коррекцион прегравидар тайёрлашда ҳомиладор бўлганлар. * - ҳар бир гуруҳ ичидаги иккинчи кичик гуруҳга нисбатан сезиларли фарқ (p<0.05)

Тадқиқот давомида Ia кичик гуруҳи беморларида 33,33% (n =7), Iв беморларида 23,08% (n =6), IIа кичик гуруҳида 25,93% (n =7) ва IIв кичик гуруҳларида 10,00% (n =3) беморларда енгил преэклампсия аниқланган бўлиб, бу I ва II гуруҳ ва Iв кичик гуруҳлари (p<0,05) га нисбатан анча паст. Назорат гуруҳида бу асорат 15% (n =3) беморларда (p<0.05) аниқланди (9-жадвал).

**ГА ли беморларда кичик гуруҳлар бўйича гиперандрогенияли аёлларда
преэклампсия частотаси**

Кичик гуруҳлар		Преэклампсия		СЗРП		Сувнинг камлиги		Сувнинг кўплиги	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
I А гуруҳ (n=21)	1-2 (n=8)	3	37,50	1	12,5	1	12,5	1	12,5
	3-4 (n=13)	4	30,77	2	15,38	1	7,69	1	7,69
	Всего	7	33,33	3	14,29	2	9,52	2	9,52
I В гуруҳ (n=26)	1-2 (n=10)	3	30,00	2	20	1	10	1	10
	3-4 (n=16)	3	18,75	2	12,5	1	6,25	1	6,25
	Всего	6	23,08	4	15,4	2	7,7	2	7,7
II А гуруҳ (n=27)	1-2 (n=12)	4	33,33	1	8,33	1	8,33	1	8,33
	3-4 (n=15)	3	20,00	1	6,67	0	0,00	0	0,00
	Всего	7	25,93	2	7,41	1	3,70	1	3,70
II В гуруҳ (n=30)	1-2 (n=11)	2	18,18	1	9,09	1	9,09	0	0,00
	3-4 (n=19)	1	5,26	1	5,26	0	0,00	1	5,26
	Всего	3	10,00	2	6,67	1	3,33	1	3,33
Жами (n=104)	1-2 (n=41)	12	29,27	5	12,20	4	9,76	3	7,32
	3-4 (n=63)	11	17,46	6	9,52	2	3,17	3	4,76
	Жами	23	22,12	11	10,58	6	5,77	6	5,77

Эслатма: * - бошқа кичик гуруҳлар билан статистик муҳим фарқлар ($p < 0.05$)

Дезагрегантлар– ацетилсалицил кислотаси (100/150 мг/кунига) билан профилактик даволаш ҳомиладорликнинг 36-ҳафтасигача буюрилди [28, 8-15]. Баъзи беморларда енгил преэклампсия оғир преэклампсияга айланди: Ia кичик гуруҳидаги беморларнинг 14.29% ($n = 3$), Ib кичик гуруҳидаги аёлларнинг 11.54% ($n = 3$) ва IIa кичик гуруҳидаги аёлларнинг 11.11% ($n = 3$), IIb кичик гуруҳидаги ва назорат гуруҳидаги беморларнинг ҳеч бирида оғир преэклампсия бўлмаган, бу бошқа ўрганилган гуруҳлардан сезиларли даражада фарқ қилади ($p < 0.05$). Преэклампсиянинг стационар терапияси қаттиқ терапевтик ва химоя режимини назарда тутган. Фармакотерапия клиник кўринишга асосланган ҳолда индивидуал равишда амалга оширилди.

Антиконвулсантлар (магний сульфат эритмаси), гипотензив препаратлар (метилдопа, нифедипин) қўлланилди, кристаллоид эритмалар ва натрий хлорид эритмаси ишлатилди. Қиёсий таҳлил стандарт предгравидиар тайёргарлик гуруҳидаги ва оғир тана вазнида ҳомиладорликнинг катта асоратлари частотасини аниқлади. Комплекс тўғирловчи предгравидиар тайёргарликдан кейин ГАли ва меъерий ТВИ га эга аёллар ҳомиладорликни яхши ўтказишади ва ҳар уч ойликда камроқ ҳомиладорлик асоратларини бошдан кечиришади. Биз томонимиздан ТВИ меъерий бўлган аёлларда тўғирловчи предгравидиар тайёргарлик фониди I даражали семириш олди ва семизликдаги ҳомиладорликнинг I ва II уч ойлигида, ИЦЕ, эрта туғруқлар хавфини ПД ва преэлампсияли ГАли аёллар билан таққослаганда туғруқни

тугатилиши частотаси ишончли даражада ошганлиги исботланди. Ҳомиладорлик асоратлари частотаси ва мураккаб тузатувчи прегравидар тайёргарликнинг давомийлиги ўртасидаги корреляция аниқланди-терапиянинг давомийлиги ошгани сайин кейинги ҳомиладорликнинг асоратлари частотаси камайиши аниқланди.

ХУЛОСА

Биз томонимиздан инсулин қаршилигининг частотаси ва ифодаланганлиги ва тана вазни индексининг ортиши ўртасидаги муносабат аниқланди. Меъёрий тана оғирлигидаги аёллар билан таққослаганда бирламчи бепуштлик (70,9%) бор аёллардан фарқли равишда, иккиламчи бепуштлик (73,44%) аниқланди.

Ҳомиладорликнинг прогнозлари бўлган гиперандрогениянинг энг информативон гормонал ва биокимёвий маркерлари аниқланди, улар ёрдамида ТВИ ва ИР билан оғриган аёлларда мураккаб ҳомиладорликдан олдинги тайёргарлик ва ҳомиладорликни бошқариш усуллари ишлаб чиқилди

Семизлик ва андроген даражалари ва ГА ли аёлларда гликоделин билан билвосита корреляция ўртасида тўғридан-тўғри корреляция аниқланди, шундан сўнг андрогенларнинг пасайиши ва гликоделиннинг ортиши ҳомиладор бўлишни тиклаш ва ҳомиладорликнинг муваффақиятли натижаларига ёрдам берди.

Биз томонимиздан ишлаб чиқилган комплекс прегравидиар тайёрлаш усуллари перинатал натижаларини, хусусан, биринчи уч ойликда 6.65%, иккинчи уч ойликда 8.35%, ИЦЕ ни 6.85%, эрта туғилиш тахдидини 5.18%, гипертония касалликлар ривожланишини 18.40%, плацентар дисфункцияни 16.28% га яхшилади

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

СИДИКОВА НИГОРА МАЪРИФОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С
ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 2021.1.PhD/Tib1614.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

Научный руководитель: **Рузиева Нодира Хакимовна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**
доктор медицинских наук, профессор

Джаббарова Юлдуз Касымовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в «__» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел/факс (+99871) 262-33-14, e-mail:mail@tashpmi.uz).

С диссертацией доктора философии (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского Педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел/факс (+99871)262-33-14, e-mail:mail@tashpmi.uz).

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2021 год.
(Реестр протокола рассылки № _____ от «____» _____ 2021 года).

А.В. Алимов
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

К.Н. Хаитов
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Д.И. Ахмедова
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире невынашивание беременности (ГБ), охрана материнства и детства остается одной из важнейших среди медико-социальных проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... количество выкидышей увеличивается на 15%, и оно увеличивается из года в год. Около 15 миллионов детей в мире рождаются преждевременно. Многофакторность причин обуславливает затруднение диагностики и лечения данной проблемы, что в свою очередь требует разработку мероприятий по ранней диагностике и лечению данной патологии.

Во всем мире уделяется особое внимание научно-исследовательским направлениям по улучшению течения беременности, в том числе невынашиванию, развитию риска преждевременных родов, преждевременные роды, его раннюю диагностику, лечения и методов профилактики. В связи с этим выявление факторов риска невынашивания беременности, исследование андрогенных гормонов, оценка последствий прерывания беременности, определение в крови и слюне биохимических и гормональных маркеров диагностики заболевания, определение показателей гемостаза на фоне угрозы прерывания беременности, разработка алгоритма по ведению беременности с учетом принципов здорового образа жизни, разработать лечебно-профилактических мероприятий против угрозы прерывания беременности являются одними из актуальных проблем специалистов данного направления.

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

Степень изученности проблемы. В настоящее время Президент Республики Узбекистан в своем Постановлении №ПП-3071 от 20 июня 2017 года, уделяя особое внимание совершенствованию системы социальной защиты и здравоохранения, особенно охраны здоровья матери и ребенка, «...расширить доступ к качественным медицинским услугам, специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи». Важно поднять качество медицинских услуг на новый для нашего народа уровень, особенно разработку высокосовременных методов ранней диагностики и лечения риска невынашивания беременности у женщин репродуктивного возраста. Указ Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № ПФ-6110 «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», ноябрь № 10, 2020 ПП-4887 Постановления № ПП-4891 от

¹ World Health Organization website, 2017., <http://www.who.int/healthinfostatistics>

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

12 ноября 2020 г. «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» и «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактики» и др. Актуальна данное диссертационное исследование, служит в определенной мере реализации задач, поставленных в нормативных правовых документах.

По мнению ученых из Европы и Средней Азии, распространенность гиперандрогении у женщин детородного возраста обусловлена синдромом поликистозных яичников (ОКР). Патогенетическое лечение этого синдрома требует дифференциации от врожденной дисфункции коры надпочечников (ВНРК) (Бусмпула А., Кускуни Э., Бенидис Э. и др., 2018; Беднарска С., Сейка А., 2017; Ли Д., Ли С., Сюй Ю. и др., 2016). Повышенная секреция андрогенов у женщин имеет определенные клинические проявления: гирсутизм (рост волос на лице и теле, как у мужчин), вульгарные угри, себорея, андрогенная алопеция, барифония (снижение тембра), маскулинизация (увеличение плеч и сужение бедер), клитромегалия (увеличение клитора) - тяжелая степень маскулинизации (Bhide P., Homburg R., 2016; Chen S., Jiang M., Ding T. et al., 2017; Tsikouras P., Spyros L., Manav B. и др., 2015). ГА также нарушает работу репродуктивной системы у женщин: нарушения менструального цикла (МЦ) встречаются у 50-70% пациенток, бесплодие - у 60-80%, ГТ - у 20-30%. В результате ГА является не только медицинской, но и социальной проблемой, поскольку на фоне внутренних и внешних изменений, происходящих в организме женщины, изменяется психоэмоциональное состояние и снижается качество жизни (Келлесарян С.В., Малинъяджи В.Р., Келлесарян Т.В. и др., 2017). В связи с этим большое значение имеет изучение патологий, приводящих к развитию гиперандрогении.

По данным российских ученых, беременность у женщин с гиперандрогенией характеризуется невынашиванием беременности в 20% случаев, причем в 80% случаев это наблюдается в I триместре беременности. Эндокринная патология, в частности ГА, является причиной нормального невынашивания плода у каждой пятой беременной (Мордык А.В., Новицкая Е.Л., Пузырева Л.В., 2016). Выявлено также влияние генетических и инфекционных факторов на прерывание беременности. (Аксундова Н.Е., 2016; Колдуэлл А.С.Л., Эдвардс М.К., Десаи Р. и др., 2017; Надерпур Н., Шорака С., Джохам А. и др., 2015). Повышение концентрации андрогенов при беременности приводит к плацентарной дисфункции (ПД) и внутриутробной гипоксии плода, патологии микроциркуляторного русла маточных сосудов (Zhang Y, Hu M, Yang F, Zhang Y., 2021). Однако изменения уровня андрогенных гормонов у женщин с гиперандрогенией в связи со связыванием половых стероидных гормонов с глобулином до конца и всесторонне не изучены. Следует отметить высокий риск перинатальных осложнений у беременных с гиперандрогенией, целесообразно исключить гиперандрогению,

неблагоприятно влияющую на течение беременности, на этапе планирования беременности (Mossa F, Latham KE, Ireland JJ, Veiga-Lopez A., 2019).

Ввиду изложенного актуальным и практичным для практики здравоохранения является проведение исследований по разработке качественной, рациональной, патогенетически обоснованной тактики диагностики, лечения и профилактики у женщин с невынашивания беременности на фоне гиперандрогении.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан и является фрагментом плановой работы Ташкентского Педиатрического медицинского института (гос. регистрации № 01980006703) по акушерству и гинекологии (2020-2023 гг.).

Целью исследования явились разработка диагностических маркеров и оценка эффективности комплексной терапии у женщин с гиперандрогенией до и во время беременности.

Задачи исследования заключается в следующем:

изучить особенности клинического и эндокринного статусов у пациенток с ГА и НБ на предгравидарном этапе;

выявить наиболее информативные гормональные и биохимические маркеры диагностики и прогнозирования течения беременности на фоне ГА у пациенток с НБ в анамнезе с нормальной и избыточной массой тела;

выявить взаимосвязь между уровнем андрогенов, ИПФР-1 и гликоделина у женщин с ГА с частотой осложнений беременности;

оценить течение и исходы беременности у женщин с ГА, обусловленной СПКЯ, с нормальной и избыточной массой тела в зависимости от длительности и метода комплексной предгравидарной терапии.

Объект исследования были 126 женщин с гиперандрогенией и невынашиванием беременности, в возрасте от 21 до 35 лет, наблюдавшихся с 2019 по 2020 года, а также 20 условно здоровых женщин, в консультативно-диагностической поликлинике Республиканского перинатального центра и республиканском центре репродуктивного здоровья населения.

Предметом исследования были периферическая кровь и слюна для гормональных и биохимических исследований.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы клинические данные, анамнез, лабораторные, гормональные такие как ФСГ, ЛГ, общий и свободный тестостерон, андростендион, дегидроэпиандростендион, 17-гидроксипрогестерон, биохимические такие как гликоделин, инсулиноподобный фактор роста-1, витамин Д, инструментальные (ультразвуковое исследование матки и придатков, доплерография плода) и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

изучен гормональный статус женщин с ГА и СКПЯ с нормальной и повышенной массой тела исследованиями показателей в сыворотке крови и слюне и впервые доказана корреляция гликоделина и ИПФР-1 в сыворотке крови и слюне у женщин с ГА на протяжении всей беременности, определена их диагностическая ценность в аспекте профилактики осложнений беременности;

определена оптимальная продолжительность корректирующей консервативной фармакотерапии и прегравидарной подготовки, достоверно уменьшавшая частоту осложнений беременности у женщин с ГА;

доказано влияние массы тела женщин с СКПЯ и ГА на возможность возникновения беременности и частоту возникновения осложнений беременности во всех триместрах беременности и перинатальные исходы у таких пациенток;

доказана эффективность предлагаемой корректирующей прегравидарной подготовки снижением частоты и тяжести возникающих осложнений всех триместров беременности и улучшением перинатальных исходов у женщин с ГА.

Практические результаты исследования заключается в следующем: рекомендовано определение гормонального статуса в слюне у пациентов с ГА, обусловленной СПКЯ ввиду достоверности корреляции уровня гормонов в слюне и сыворотке крови;

разработан и рекомендован метод комплексной прегравидарной терапии у пациентов с ГА, обусловленной СПКЯ и избыточной массой тела и доказана его эффективность при определенной продолжительности до наступления беременности в аспекте профилактики осложнений всего периода беременности и перинатальных исходов.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных методов и подходов в диссертационной работе, обоснованием теоритических основ полученных результатов, методологическим подходом к проведению настоящей работы, соответствием подбора пациентов к поставленным задачам, достаточным объемом общеклинических, биохимических и статистических исследований, критическим сравнением достигнутых результатов с зарубежными и отечественными работами, подтверждением логической обоснованности представленных выводов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследований. Научная значимость результатов исследования объясняется перспективностью изучения, актуальностью и эффективностью определения гормонального статуса больных с гиперандрогенией, ассоциированной с синдромом поликистозных яичников, в слюне за счет взаимозависимости уровня гормонов в слюне и сыворотке крови.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что подготовленный метод комплексного прогноза у женщин с гиперандрогенией на фоне синдрома поликистозных яичников увеличивает

частоту наступления беременности, улучшает течение беременности и уменьшает частоту перинатальных осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов исследования по усовершенствованию диагностических и прогностических мероприятий невынашивания беременности у женщин с гиперандрогенией внедрены:

утверждена методическая рекомендация «Применение комплексной прегравидарной подготовки у женщин с гиперандрогенией» (утверждена Министерством здравоохранения от 02 декабря 2021 года № 8с-н/1169). Внедрение научных результатов позволило увеличить частоту наступления беременности, снизить частоту преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, увеличить удельный вес живорожденных детей;

полученные научные результаты внедрены в клиническую работу Республиканского центра репродуктивного здоровья населения г. Ташкент, консультативно-диагностическое отделение Республиканского перинатального центра г. Ташкент (утверждено в Министерстве здравоохранения № 8н-д/540 от 9 декабря 2021 года). Это позволило сократить продолжительность амбулаторного лечения, снизить частоту стационарного лечения и количества перинатальных осложнений и увеличить удельный вес живорожденных детей.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 1 международной и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских и 1 в зарубежном журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 123 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуется объект и предмет изучения, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Понятие гиперандрогения и ее влияние на беременность, вопросы диагностики и коррекции гиперандрогении у**

женщин» диссертации приводится обзор литературы. Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию проблемы. Отражены этиологические и патогенетические аспекты данной патологии, описаны клинические варианты развития ГА. Особое внимание было уделено аспектам коррекции и профилактики НБ у женщин с ГА.

Во второй главе **«Общая клиническая характеристика и методы исследования пациенток с гиперандрогенией»** диссертации дана общая характеристика обследованных больных с ГА, обусловленной СПКЯ и НБ в анамнезе. Работа выполнялась с 2019 по 2021 годы в республиканском перинатальном центре и республиканском центре репродуктивного здоровья населения. В основу исследования положены данные обследования 146 пациенток с ГА, обусловленной СПКЯ и НБ в анамнезе на этапе предгравидарной подготовки в возрасте от 21 года до 34 лет (средний возраст $28 \pm 1,3$ лет), из них в I группу вошли пациентки с предожирением и ожирением (62 пациентки), а во II группу вошли пациентки с нормальной массой тела (64 пациентки).

Критериями включения в исследование явились: ГА, подтвержденная клинически и/или биохимически до беременности, нарушение репродуктивной функции (бесплодие, НБ и СПБ в анамнезе), вследствие ГА в анамнезе или в ходе обследования, возраст 21-34 лет.

Критериями исключения из исследования были: многоплодная беременность, развитие тяжелой соматической патологии и/или осложнения, проведение любой другой гормональной терапии, отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании, эндокринные заболевания тяжелой степени: гипо- или гипертиреоз, гиперпролактинемия, болезнь Кушинга, экстрагенитальная патология, нарушающая гормональный гомеостаз, классическая ВДКН, гормонально-активные андрогенпродуцирующие овариальные и надпочечниковые опухоли, антифосфолипидный синдром, гематологическая патология – тромбозы в анамнезе и т.п., мужской фактор бесплодия в паре, генетические причины ранних СПБ, табакокурение, алкоголизм, наркомания и другие вредные привычки, хирургические вмешательства на органах эндокринной системы, травма брюшной полости или ЧМТ в анамнезе.

Помимо традиционных общеклинического обследования, сбора анамнеза заболевания, лабораторного метода определения гормонального фона в сыворотке крови проводили исследование определения гормонов в слюне. Исследование гормонов в сыворотке крови и слюны подразумевало определение гонадотропинов (ФСГ, ЛГ), ТТГ, пролактина, общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростендиона-сульфата, 17-гидроксипрогестерона. Гликоделин (PP14) – определяли в крови пациенток как показатель качества эндометрия. Из биохимических анализов проверяли уровень витамина Д (25-ОНД) и ИПФР-1.

В ходе проведения внешнего осмотра акцентировали внимание на тип телосложения, характер и степень выраженности вторичных половых признаков, наличие и степень их изменений. Оценку выраженности гирсутизма проводили по шкале Ferriman-Gallwey, вычисляя «гирсутное число» в баллах, за норму принимали сумму в 7-12 баллов, умеренный гирсутизм констатировали при гирсутном числе 20-25 баллов, выраженный гирсутизм – больше 25 баллов.

Определяли ИМТ по стандартной методике с учетом роста и веса каждой пациентки по формуле:

$$\text{ИМТ} = m / h^2$$

где m – масса тела в килограммах, а h – рост в метрах.

ИМТ позволяет оценить соответствие массы человека и его роста и определить недостаточность, норму или избыточность массы. Физиологической нормой считали ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² [16].

Лабораторные исследования состояния пациенток всех групп, включая контрольную, проводилась параллельно клиническому обследованию впервые при обращении, потом повторно через 2 недели после завершения курса предгравидарной подготовки и корригирующего лечения и на протяжении всей беременности в I (5-11 неделе), II (24-28 недель) и III (33-36 недель) триместрах вплоть до родоразрешения.

Лабораторное обследование состояло из стандартных и специфических анализов, исходя из цели и задач исследования, его специфики и дизайна: общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, показатели различных звеньев гемостаза, уровни стероидных гормонов в сыворотке крови и слюне, определение инфекционных маркеров, что подразумевало забор венозной и периферической крови и мочи строго натощак исключая накануне жирную и соленую пищу и специи. Полученные результаты пациенток основной группы сравнивали с результатами женщин КГ. Гормональный фон изучали в первую фазу МЦ, в динамике после корригирующей терапии до беременности и на протяжении всей беременности в I (5-11 недель), II (24-28 недель) и III (33-36 недель) триместрах вплоть до родоразрешения.

Обеспеченность витамином D оценивали по рекомендациям Американской академии 2010 г. [15]: норма в крови – 30-35 нг/мл, недостаток – 10-29 нг/мл, дефицит – ниже 10 нг/мл.

Биохимические показатели крови исследовали применением оригинальных реагентов, стандартных методик на автоматических биохимических анализаторах Architect 2000 (Abbott, США) и Konelab 20i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Все показатели общеклинического анализа крови определяли на автоматических гематологических анализаторах («Cell-Dyn Ruby», Abbott, США или «XE-2100», Sysmex, Япония) стандартными сертифицированными методиками и оригинальными реагентами.

Исследование системы гемостаза (гемостазиограмма) включало изучение тромбоцитарного и антикоагулянтного звеньев, активированного времени рекальцификации (ABP), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

ИР определяли глюкозотолерантным тестом (ГТТ): выявляли уровень инсулина и глюкозы натощак и через 2 часа после приема 75г. глюкозы перорально.

Методики прегравидальной корригирующей терапии пациенток с гиперандрогенией. Основные группы пациенток нами были разделены по типу проведения прегравидарной корригирующей терапии каждая на 2 подгруппы А и В.

Прегравидарная подготовка пациенток А подгрупп I и II группы заключалась в стандартном консервативном лечении, включающем бигуаниды (метформин 500мг), стимуляции овуляции – агонистами и антагонистами гонадотропин релизинг гормонов, антиэстрогенными препаратами (кломифен цитрат) по 50-100 мг/сут. под контролем УЗИ. УЗИ проводилось нами для мониторинга динамики роста фолликула. Начиная с 14го дня менструального цикла пациентки принимали гестагены (дидрогестерон 10/20мг или микронизированный прогестерон 100 мг (суточная доза – 200-300 мг), продолжая их приём с наступлением беременности. При беременности, подтвержденной УЗИ, для констатации плодного яйца в полости матки, микронизированный прогестерон продлевали до 36 недели для уменьшения риска осложнений в различные сроки гестации.

Прегравидарная подготовка пациенток В подгрупп I и II группы заключалась в стандартном консервативном лечении, соблюдении здорового образа жизни, исключении из рациона продуктов из быстрорастворимых глюкоз и с высоким инсулиновым индексом. С целью повышения сенсibilизации клеток к инсулину в стандартное лечение было включено миоинозитол 750мг (суточная доза до 4000 мг) Стимуляция овуляции проводилась агонистами и антагонистами гонадотропин релизинг гормонов, антиэстрогенными препаратами (кломифен цитрат) по 50-100 мг/сут. под контролем УЗИ. При наступлении биохимической беременности был отменен приём метформина, продолжая миоинозитол.

Результаты собственных исследований

Анализируя социальный статус наших пациенток основных групп, мы констатировали, что 86,51% (n=109) пациенток имели активную социальную позицию, преобладали пациентки с высшим образованием – 65,08% (82 женщины) и еще 21,43% (27 женщин) в начале исследования учились в ВУЗах, остальные 17 женщин (13,49%) были домохозяйками.

При первичном обращении все пациентки имели жалобы на первичное или вторичное бесплодие, НБ, нарушения МЦ.

У всех пациенток основных групп констатированы нарушения менструальной и/или репродуктивной функций. Вегетативно-сосудистые и нейропсихические симптомы достоверно чаще выявлялись у пациенток I группы в сравнении с II группой и КГ ($p \leq 0,05$). Перенесенные заболевания пациенток I и II групп не отличались от КГ, лишь частота нейроинфекций достоверно выше у пациенток I группы, чем во II и КГ ($p \leq 0,05$). Первичное бесплодие достоверно чаще отмечалось у пациенток I группы (70,97%, $n=44$). А вторичное бесплодие достоверно чаще фиксировалось во II группе (73,44%, $n=47$). Ранние СПБ достоверно чаще были в I группе 41,94% ($n=26$), по сравнению со II группой 26,56% ($n=17$) ($p < 0,05$).

При анализе морфограмм у беременных I и II групп констатировали не существенную разницу по типу телосложения. У большинства пациенток I группы диагностировали мужской тип оволосения, висцеральный тип ожирения констатировали у 22,58% ($n=14$) с пубертатного периода, у остальных 77,42% ($n=48$) – в постпубертатном периоде (таблица 1). Во II группе картина была схожей – 81,25% ($n=52$) имели женский тип строения тела.

Таблица 1

Данные анамнеза и объективного осмотра пациенток I и II групп и КГ

Параметры	I группа (n=62)	II группа (n=64)	КГ (n=20)
Первичное бесплодие	44 (70,97%)	14 (21,88%)	--
Вторичное бесплодие	14 (22,58%)	47 (73,44%)	--
Ранние потери беременности	26 (41,94%)	17 (26,56%)	--
Нарушения МЦ	52 (83,87%)	46 (71,88%)	--
Мужской тип телосложения	60 (96,77%)	52 (81,25%)	--
Женский тип телосложения	2 (3,23%)	12 (18,75%)	20 (100%)
Баллы гирсутизма	22,7±1,5	22,2±1,6	4,7±0,68
Акне	10 (16,13%)	9 (14,06%)	--
Стрии	38 (61,29%)	26 (40,63%)	--
Нигроидный акантоз	14 (22,58%)	8 (12,50%)	--

Диагноз СПКЯ выставляли с учетом анамнеза, жалоб и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Исследовали гормональный фон на 2-3 день при естественном или индуцированном МЦ – увеличение общего тестостерона до $4,12 \pm 0,26$ нг/мл, ДГЭА-С – $9,83 \pm 0,35$ мкмоль/л, ЛГ – $13,51 \pm 1,79$ МЕ/л, ФСГ – $5,34 \pm 0,55$ МЕ/л, рост 17-ОНП не более $1,85 \pm 0,75$ нг/мл, соотношение ЛГ/ФСГ – $2,78 \pm 0,75$, т.е. превышение более 2, что является диагностическим критерием СПКЯ было характерно для всех женщин основных групп.

Признаки СПКЯ по УЗИ на 3-7 день МЦ (увеличение объема яичников более чем 10 см³ за счет гиперэхогенной стромы с множеством (более 10-12) диффузно и/или по периферии в виде ожерелья расположенных фолликулов, размерами до 8-10 мм, уплотнение капсулы яичников) констатированы у большинства женщин основных групп. Визуализация такой картины характерна для женщин с ГА.

Гормональный фон пациенток основных и КГ до начала корригирующей прегравидарной терапии представлен в таблице 2.

Как видно из таблицы 2 гормональный фон при ГА резко отличается от показателей КГ, так достоверно отличаются все показатели ($p < 0,05$), за исключением ФСГ и 17-ОНП, различия которых статистически не достоверны ($p \geq 0,05$), что, по-видимому, связано с природой ГА – СКПЯ.

Следует обратить внимание на статистически достоверные различия и между двумя основными группами, причем здесь основным причинным фактором выступает лишний вес (метаболический синдром) и, соответственно, инсулинорезистентность пациенток. Так достоверно большими были показатели дигидротестостерона ($p < 0,05$), гликоделина PP14 ($p < 0,05$) у пациенток с предожирением и ожирением.

Таблица 2

Гормональный фон пациенток I и II групп и КГ до корригирующей терапии

Параметры	I группа (n=62)		II группа (n=64)		КГ (n=20)	
	В крови	В слюне	В крови	В слюне	В крови	В слюне
Тестостерон общий, нг/мл	4,32±0,37*	4,09±0,35*	4,12±0,36*	3,75±0,28*	3,87±0,09	3,27±0,10
Тестостерон свободный, пг/мл	3,79±0,13*	3,4±0,15*	2,98±0,15*	2,75±0,16*	1,2±0,15	0,8±0,10
Дигидротестостерон, пг/мл	450,3±12,4*	415,6±12,3*	395,2±16,3*	327,3±12,4*	191,9±11,4	116,7±10,3
Андростендион, нмоль/л	13,5±3,9*	13,1±3,4*	11,7±3,25*	11,5±3,3*	0,89±0,25	0,90±0,20
Дигидроэпиандростерон-сульфат, мкмоль/л	11,55±0,55*	10,09±0,60*	9,82±0,63*	9,11±0,60*	6,8±0,16	5,04±0,13
17-гидроксипрогестерон, нг/мл	1,85±0,75	1,79±0,80	1,49±0,68	1,45±0,60	1,02±0,20	0,97±0,18
ЛГ, МЕ/л	13,51±1,79*	12,47±1,89*	11,8±1,4*	10,09±1,25*	8,5±0,9	7,8±0,8
ФСГ, МЕ/л	5,9±0,50	5,6±0,35	5,34±0,45	5,01±0,25	5,5±0,15	5,3±0,19
ЛГ/ФСГ	2,78±0,75*	--	2,29±0,28*	--	6,8±0,6	--
Гликоделин РР14, мкг/мл	14,81±0,91*	--	18,72±0,85*	--	33,58±1,35	--
ИПФР-1, нг/мл	537,08±35,6*	--	496,23±36,2*	--	367,5±26,8	--

Примечание: * – статистически значимые межгрупповые различия I и II относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

Нами констатированы сильные прямые корреляционные связи ИМТ с уровнем дигидротестостерона ($r=0,60$) и непрямою – с гликоделином PP14 ($r=0,58$).

Анализ статистической обработки позволил выявить наличие достоверной ($p<0,05$) средней силы корреляционной связи ИМТ с ИПФР-1, в I группе пациенток ($r=0,48$), с гликоделином ($r=0,47$), андростендионом ($r=0,50$), свободным тестостероном ($r=0,42$), баллами гирсутизма ($r=0,44$). Нами констатировано отсутствие корреляции вышеуказанных параметров в контрольной группе пациентов ($r<0,23$).

Критерий Манна-Уитни не выявил значимых различий в клинических проявлениях ГА в обеих группах ($p>0,05$). По данным корреляционного анализа возраст пациенток с ГА не имеет достоверных взаимосвязей с силой клинических проявлений ($-0,3<r<0,3$).

У пациенток с ГА была выявлена достоверная ($p<0,05$) прямая взаимосвязь между баллами гирсутизма и уровнями следующих гормонов: андростендионом ($r=0,51$), свободным тестостероном ($r=0,47$), ИПФР-1 ($r=0,46$). Была выявлена значимая ($p<0,05$) непрямая взаимосвязь между уровнем гликоделина и уровнями ИПФР-1 ($r=-0,40$), андростендиона ($r=-0,41$), свободного тестостерона ($r=-0,44$). Причем следует отметить, что корреляционные связи показателей всех гормонов в сыворотке крови имели прямую корреляционную связь средней и большой силы с идентичными показателями в слюне пациенток ($0,41<r<0,65$). Показатели гормонального фона пациенток основных и контрольной групп при измерении в слюне отображался точнее и имел множество идентичных показателям крови корреляционных связей внутри измерения, но следует учитывать, что забор слюны и ее исследование существенно проще, поэтому основные гормоны измерялись нами по уровню их концентрации в слюне.

Метаболические отклонения у пациенток с ГА I и II групп изучались глюкозотолерантным тестом (ГТТ) для диагностики ИР и гиперинсулинемии (ГИ). ИР чаще констатировали у пациенток I группы – 87,10% ($n=54$), а во II группе – у 50 женщин (78,13%).

Таблица 3

Уровень метаболизма пациенток I и II групп до корригирующей терапии

Параметры	I группа (n=31)	II группа (n=37)
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	4,15±0,25	3,75±0,15
Уровень глюкозы через 2 часа, ммоль/л	5,16±0,29	4,49±0,25
Базальный уровень инсулина, мкЕ/мл	16,22±2,15	13,50±0,58
Уровень инсулина через 2 часа, мкЕ/мл	41,50±5,05	25,23±4,62
Соотношение инсулина к глюкозе	3,92±0,50	3,09±0,25
НОМА/IR	3,15±0,45	2,31±0,26

Нарушения МЦ достоверно чаще встречалось в I группе – 96,77% ($n=60$), при сравнении с пациентками II группы 87,50% ($n=57$) ($p<0,05$).

Таблица 4

Характеристики нарушений МЦ у пациенток I и II групп

Характер МЦ	I группа (n=62)	II группа (n=64)
Олигоменорея	22 (35,48%)	22 (34,38%)
Аменорея вторичная	8 (12,90%)	4 (6,25%)
Менометрорагии	6 (9,68%)	3 (4,69%)
Неустойчивый цикл	16 (25,81%)	12 (18,75%)
Регулярные менструации	6 (9,68%)	9 (14,06%)

Анализируя возраст менархе мы констатировали, что в группах с ГА он существенно выше КГ, так в I группе средний возраст менархе составил $14,15 \pm 1,55$ лет, во II группе – $14,02 \pm 1,29$ лет, в то время как в КГ – $11,35 \pm 1,23$ лет ($p=0,014$ и $p=0,012$ соответственно). Это отчасти подтверждает раннюю гиперпродукцию андрогенов в периоде пубертата и угнетения своевременного возникновения нейроэндокринного контроля овариальной функции.

Результат анализа гинекологической патологии в анамнезе показал, что чаще всего диагностировались воспалительные заболевания органов малого таза и патологии шейки матки (рисунок 2). Но достоверных различий между группами нами не выявлено ($p>0,05$).

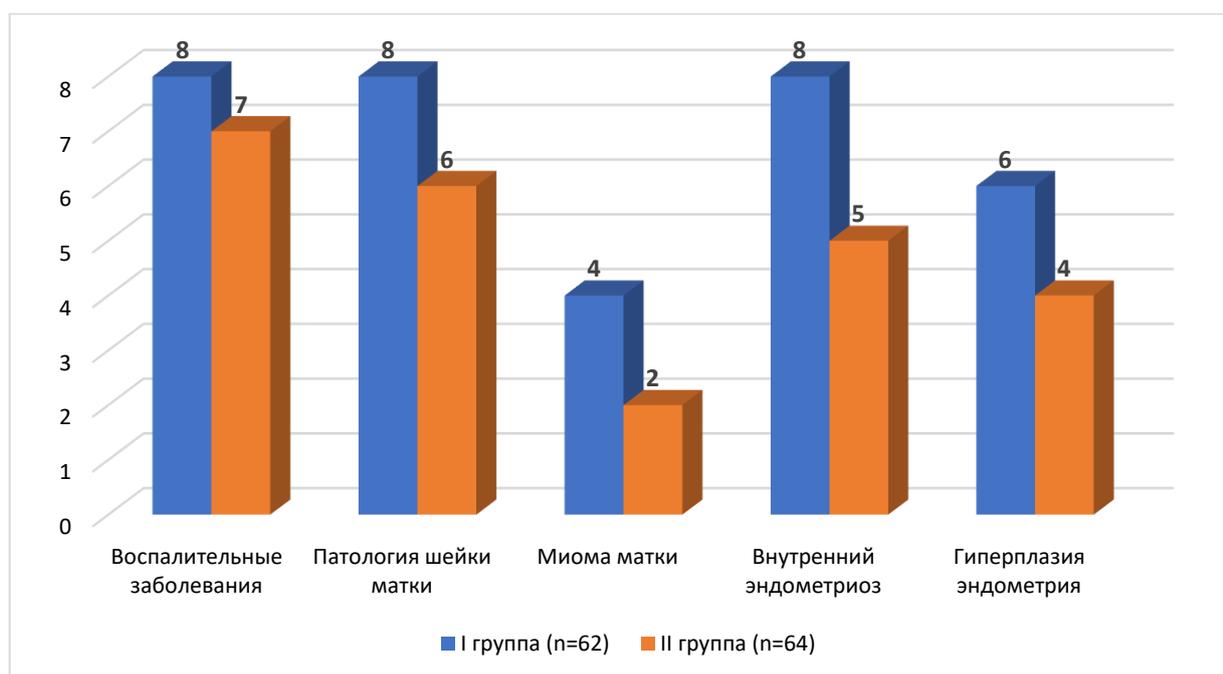


Рис.2 Гинекологические заболевания пациенток I и II групп

Анализ репродуктивных потерь наших пациенток констатировал достоверное преобладание отягощенного генеративного анамнеза в I группе у 41,94% (26 женщин) против 15,63% (10 женщин) во II группе ($p<0,05$). Нами выявлена сопутствующая соматическая патология у пациенток основной группы, зачастую эндокринной системы и ЖКТ (табл. 5).

Таблица 5

Соматическая патология у пациенток I и II групп

Характер МЦ	I группа (n=31)	II группа (n=37)
Урологические заболевания	10 (16,13%)	11 (17,19%)
Патология ССС	2 (3,23%)	2 (3,13%)
Патология щитовидной железы	14 (22,58%)	13 (20,31%)
Патология ЖКТ	16 (25,81%)	15 (23,44%)
Железодефицитная анемия	2 (3,23%)	3 (4,69%)

В результате исследования впервые диагностировали патологию щитовидной железы, нуждающуюся в заместительной терапии, у 12,90% (n=8) женщин I группы и 7,81% (n=5) женщин II группы. Следует помнить, что гипотиреоз (снижая секрецию глобулина, связывающего половые гормоны) повышает уровень андрогенов ухудшая клинику ГА [5], а следовательно, необходимо выявлять и адекватно корректировать гипофункцию щитовидной железы, особенно у пациенток с ГА.

Основным из этапов исследования у женщин с ГА не зависимо от массы тела являлось коррекция генеративной и менструальной функций. На фоне проводимого лечения беременность наступила у 88,89% (n=56) пациенток: 26 (83,87%) из Iв группы и 30 (93,75%) из IIв группы. Следует помнить, что у части пациенток, несмотря на проводимую терапию, беременность не наступила и они отправлены к репродуктологу для осуществления вспомогательных репродуктивных методов (рис. 3).

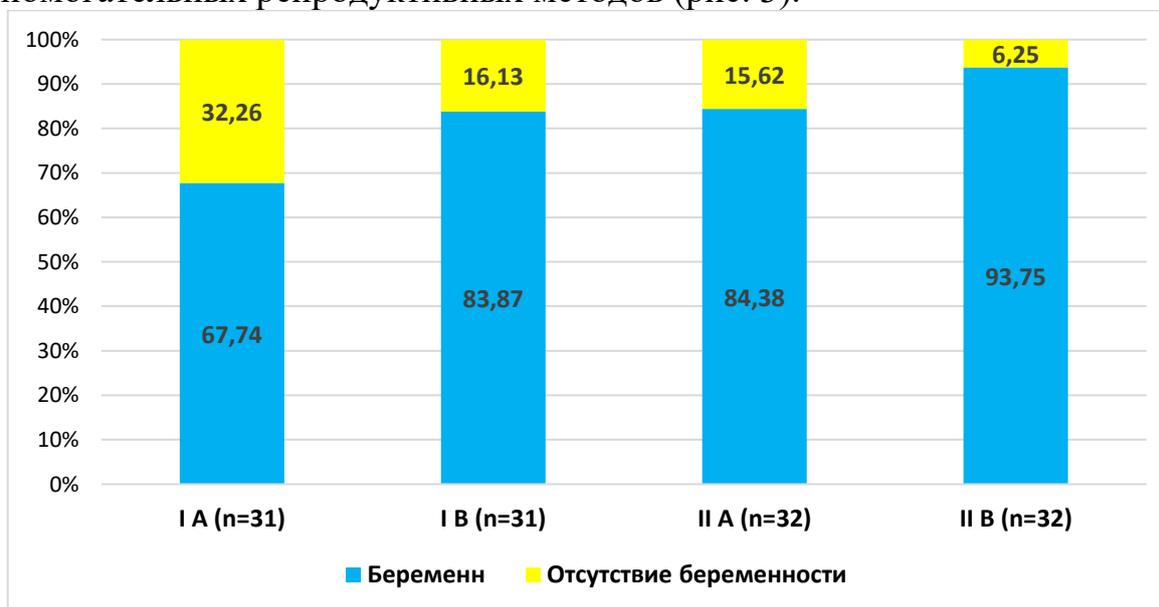


Рис. 3. Наступление и отсутствие беременности после прегравидарной подготовки в зависимости от подгрупп, %

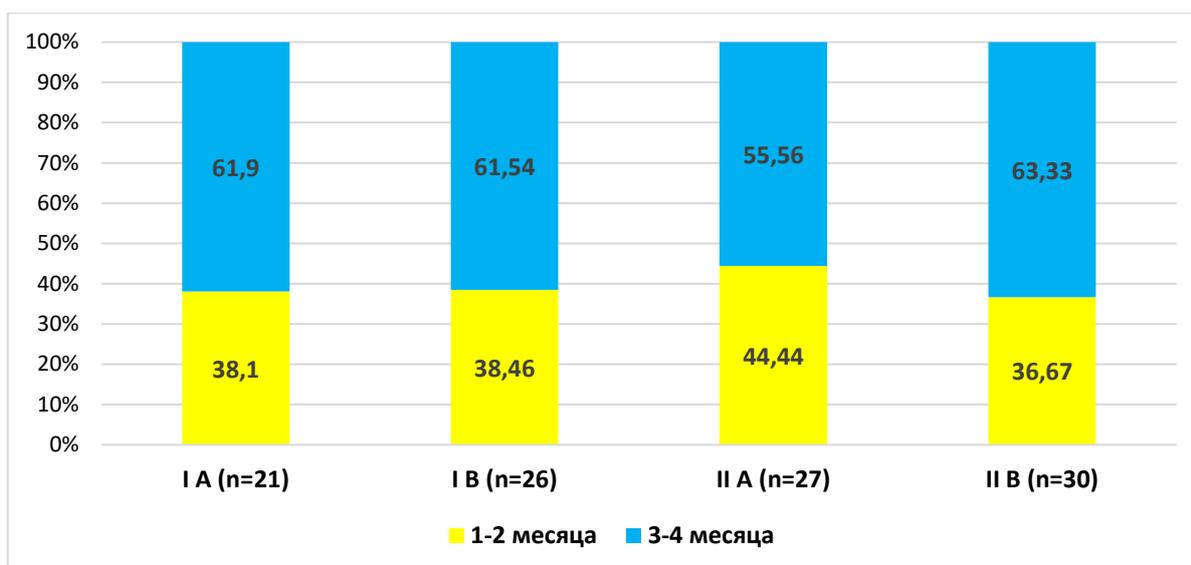


Рис. 4. Сроки наступления беременности после прегравидарной подготовки в зависимости от подгрупп, %

Мы также оценивали сроки наступления беременности в зависимости от подгрупп, принимая в учет лишь тех пациенток, у которых наступила беременность (рис. 4). Из всех наших забеременевших пациенток 39,42% (n=41) забеременели в течение первых 2 месяцев, а 60,58% (n=63) в течение 3го – 4-го месяцев корригирующей прегравидарной подготовки. В контрольной группе это соотношение было 60% (n=12) на 40% (n=8) соответственно.

После завершения комплексной коррекционной прегравидарной подготовки пациенток обеих групп уровень практически всех гормонов в исследуемых группах был сопоставим, однако внутри каждой группы уровни гормонов достоверно отличались между подгруппами (табл. 6).

Как видно из таблицы в Ia и IIa подгруппах уровни гормонов в сыворотке крови и слюне больше отличаются от норм, чем показатели Ib и IIb подгрупп. Статистически достоверно отличаются уровни общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона, андростендиона, ДЭАС и гликоделина ($p < 0,05$). Следует обратить внимание на статистически достоверные различия и между двумя подгруппами корригирующей прегравидарной подготовки, что указывает на явную более высокую эффективность предлагаемой нами комплексной подготовки, которая хорошо влияет и на пациенток B подгруппы I группы с предожирением и ожирением I степени ($p < 0,05$), но ожидаемая лучшая эффективность получена нами в B подгруппе II группы пациенток с нормальной массой тела.

Нами повторно констатированы сильные прямые корреляционные взаимосвязи ИМТ с уровнями дигидротестостерона ($r=0,57$) и гликоделина PP14 ($r=0,56$), следует также заметить, что в B подгруппах обеих групп уровень этих гормонов был существенно ближе к нормальным показателям относительно A подгрупп этих же групп.

Таблица 6

Гормональный фон пациенток основных групп и КГ после корригирующей прегравидарной терапии

Параметры	I A группа (n=31)		I B группа (n=31)		II A группа (n=32)		II B группа (n=32)	
	В крови	В слюне	В крови	В слюне	В крови	В слюне	В крови	В слюне
Тестостерон общий, нг/мл	2,78±0,15*	2,46±0,12*	2,45±0,15*	2,09±0,10*	2,21±0,17	2,08±0,14	1,88±0,08	1,64±0,07
Тестостерон свободный, пг/мл	2,41±0,18*	2,15±0,14*	1,73±0,16*	1,62±0,14*	1,55±0,15	1,34±0,13	0,97±0,10	0,81±0,09
Дигидротестостерон, пг/мл	252,1±13,6*	224,9±12,5*	223,6±13,4*	209,4±12,9	224,7±11,8	210,1±11,5	197,6±10,4	170,9±10,1
Андростендион, нмоль/л	10,04±3,9*	9,07±3,8*	8,27±3,7*	7,09±3,4*	9,4±3,35	7,13±3,25	7,44±3,15	6,81±2,95
Дигидроэпиандростерон-сульфат, мкмоль/л	9,37±1,85*	8,14±1,82*	6,02±1,78*	5,78±1,73*	6,13±1,63	5,04±1,58	4,31±1,23	4,04±1,18
17-гидроксипрогестерон, нг/мл	1,23±0,84	1,13±0,80	1,08±0,82	0,94±0,56	1,11±0,60	0,96±0,45	0,95±0,35	0,84±0,30
ЛГ, МЕ/л	8,93±1,25	8,18±1,22	7,87±1,15	7,66±1,12	7,61±1,13	7,54±1,11	6,73±1,08	6,33±1,05
ФСГ, МЕ/л	5,39±0,55	5,21±0,41	5,36±0,38	5,07±0,35	5,76±0,32	5,43±0,29	5,58±0,34	5,31±0,25
ЛГ/ФСГ	4,08±0,31		4,79±0,28		4,25±0,22		5,25±0,30	
Гликоделин РР14, мкг/мл	25,31±0,82*		31,74±0,84		27,67±0,80*		33,51±0,56	
ИПФР-1, нг/мл	413,98±36,2		376,31±35,4		387,63±34,5		365,8±27,9	

Примечание: * – статистически значимые различия А и В подгрупп обеих групп (p<0,05).

Полученные результаты подтверждают эффективность предлагаемой нами комплексной прегравидарной подготовки для снижения андрогенов и планирования беременности. Также, несомненно, диагностическое значение изучения уровня гормонов в слюне, как отображения динамики гормонального фона.

Огромной диагностической ценностью обладает изучение гликоделина, ИПФР-1, свободного тестостерона и дегидроэпиандростендиона уже на этапах прегравидарной подготовке в качестве маркера процессов, происходящих в организме женщин, особенно при наличии ГА, обусловленной СПКЯ.

В четвертой главе «Течение и исходы беременности у пациенток с гиперандрогенией» диссертации проанализированы данные оценки течения беременности по триместрам у всех забеременевших пациенток обеих групп. Также проводили сравнение с забеременевшими пациентками контрольной группы.

Таблица 7

Осложнения беременности по триместрам у обследуемых пациенток

Группы	Угроза прерывания беременности, I триместр		Угроза прерывания беременности, II триместр		Истмико-цервикальная недостаточность	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
I А (n=21)	9	42,86	6	28,57	5	23,81
I В (n=26)	7	26,92	5	19,23	3	11,54
II А (n=27)	8	29,63	6	22,22	6	22,22
II В (n=30)	7	23,33*	4	13,33*	1	3,33*
Всего (n=104)	31	29,81	21	20,19	15	14,42
Контрольная группа (n=20)	2	10,00	1	5,00	0	0

Примечание: * – статистически значимое различие по отношению к I А группе ($p < 0,05$).

В таблице 7 представлены частота осложнений в I и II триместрах, так нами было установлено, более всего угроз прерывания беременности констатировано в Iа подгруппе на фоне излишней массы тела и проведения стандартной прегравидарной подготовки – 42,86% (9 пациенток), менее всего зарегистрировано в IIв подгруппе – 23,33% (7 пациенток) на фоне нормального ИМТ и комплексной корригирующей терапии. Iв и IIа группы были практически идентичны в отношении осложнений течения I триместра гестации.

Угроза прерывания беременности во II триместре в Iа подгруппе констатирована у 28,57% (n=6) беременных, в то время как в IIв подгруппе 13,33% (n=4) женщин, что имело достоверную статистически значимую разницу ($p < 0,05$), в том числе и с контрольной группой, где это осложнение диагностировали у 5% (n=1) женщин ($p < 0,05$). Iв и IIа подгруппы практически идентичны по этому осложнению и практически совпадают со средним показателем всех беременных с ГА в нашем исследовании.

ИЦН нами диагностирована в период 14-22 недели гестации у 23,81% (n=5) женщин Ia подгруппы, что достоверно больше частоты встречаемости в Пв подгруппе – 3,33% (n=1) ($p<0,05$). Ив и Па подгруппы статистически почти не отличаются по данному осложнению и практически совпадают со средним показателем всех беременных с ГА в нашем исследовании. Все группы пациенток с ГА имеют статистически достоверную разницу встречаемости ИЦН относительно группы контроля, где данное осложнение не фиксировали ни у одной представительницы ($p<0,05$).

Констатирована взаимосвязь длительности прегравидарной корригирующей терапии и частоты угрозы преждевременных родов у больных с ГА. Среди женщин всех групп, забеременевших в первые 2 месяца прегравидарной подготовки 17,07% (7 из 41) имели угрозу преждевременных родов, в то время как среди женщин прегравидарной подготовкой 3-4 месяца – 11,11% (7 из 63). В этом плане выделялась Пв подгруппа в которой обе подгруппы вариантов длительности прегравидарной подготовки статистически достоверно имели эту угрозу меньшей в сравнении со всеми другими подгруппами ($p<0,05$).

Таблица 8

Осложнения III триместра беременности в зависимости от сроков прегравидарной подготовки по подгруппам

Подгруппы		Угроза преждевременных родов	
		Абс	%
I А группа (n=21)	1-2 (n=8)	2	25,00
	3-4 (n=13)	2	15,38
I В группа (n=26)	1-2 (n=10)	2	20,00
	3-4 (n=16)	2	12,50
II А группа (n=27)	1-2 (n=12)	2	16,67
	3-4 (n=15)	2	13,33
II В группа (n=30)	1-2 (n=11)	1	9,09
	3-4 (n=19)	1	5,26

Примечание: «1-2» – забеременевшие на 1-2 месяце корригирующей прегравидарной подготовки; «3-4» – забеременевшие на 3-4 месяце корригирующей прегравидарной подготовки. * - достоверная разница в сравнении с второй подгруппой внутри каждой группы ($p<0,05$)

В ходе проведенного исследования констатирована легкая преэклампсия у 33,33% (n=7) пациенток Ia подгруппы, у 23,08% (n=6) пациенток Ив, у 25,93% (n=7) во Па подгруппе и в Пв подгруппе – у 10,00% (n=3) пациенток, что достоверно ниже в сравнении с А подгруппами I и II групп и Ив подгруппами ($p<0,05$). В контрольной группе это осложнение диагностировали у 15% (n=3) пациенток ($p<0,05$) (табл. 9).

Таблица 9

Частота преэклампсии у женщин с гиперандрогенией у пациенток с ГА по подгруппам

Подгруппы		Преэклампсия		СЗРП		Маловодие		Многоводие	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
I А группа (n=21)	1-2 (n=8)	3	37,50	1	12,5	1	12,5	1	12,5
	3-4 (n=13)	4	30,77	2	15,38	1	7,69	1	7,69
	Всего	7	33,33	3	14,29	2	9,52	2	9,52
I В группа (n=26)	1-2 (n=10)	3	30,00	2	20	1	10	1	10
	3-4 (n=16)	3	18,75	2	12,5	1	6,25	1	6,25
	Всего	6	23,08	4	15,4	2	7,7	2	7,7
II А группа (n=27)	1-2 (n=12)	4	33,33	1	8,33	1	8,33	1	8,33
	3-4 (n=15)	3	20,00	1	6,67	0	0,00	0	0,00
	Всего	7	25,93	2	7,41	1	3,70	1	3,70
II В группа (n=30)	1-2 (n=11)	2	18,18	1	9,09	1	9,09	0	0,00
	3-4 (n=19)	1	5,26	1	5,26	0	0,00	1	5,26
	Всего	3	10,00	2	6,67	1	3,33	1	3,33
Всего (n=104)	1-2 (n=41)	12	29,27	5	12,20	4	9,76	3	7,32
	3-4 (n=63)	11	17,46	6	9,52	2	3,17	3	4,76
	Всего	23	22,12	11	10,58	6	5,77	6	5,77

Примечание: * – статистически значимые различия с другими подгруппами (p<0,05)

Бло назначено профилактическая терапия дезагрегантами – ацетилсалициловой кислотой (по 100/150 мг/сут) до 36 недели беременности [28, 8-15]. Легкая преэклампсия у части пациенток перешла в тяжёлую преэклампсию: 14,29% (n=3) больных в Ia подгруппе, 11,54% (n=3) женщин в Ib подгруппе и 11,11% (n=3) женщин в IIa подгруппе, в IIb подгруппе и в контрольной группе ни у одной пациентки не наблюдалась тяжелая преэклампсия, что достоверно отличается от остальных исследуемых групп (p<0,05). Стационарная терапия преэклампсии подразумевала строгий лечебно-охранительный режим. Фармакотерапия проводилась индивидуально, опираясь на клиническую картину. Использованы противосудорожные препараты (раствор сульфата магния), гипотензивные (метилдопа, нифедипин), применяли кристаллоидные растворы и раствор натрия хлорида.

Сравнительный анализ выявил большую частоту осложнений беременности в группе со стандартной прегравидарной подготовкой и повышенной массой тела. А женщины с ГА и нормальным ИМТ после комплексной корригирующей прегравидарной подготовки лучше переносят беременность и переживают меньшее число осложнений беременности в каждом триместре. Нами доказано достоверное увеличение частоты угрозы прерывания беременности I и II триместров гестации, ИЦН, угроза преждевременных родов, ПД и преэклампсия у женщин с ГА с предожирением и ожирением I степени на фоне стандартной прегравидарной подготовки в сравнении с пациентками с ГА и нормальной массой тела на фоне комплексной корригирующей прегравидарной подготовки. Констатирована

корреляционная взаимосвязь частоты осложнений беременности и продолжительностью комплексной корригирующей прегравидарной подготовки – по мере увеличения продолжительности терапии снижается частота осложнений последующей беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами установлена взаимосвязь частоты и выраженности инсулинорезистентности и повышенным индексом массы тела. У женщин с первичным бесплодием (70,9%) в отличии от женщин с нормальной массой тела, у которых выявлено вторичное бесплодие (73,44%).

Выявлены наиболее информативные гормональные и биохимические маркёры гиперандрогении, являющиеся предикторами невынашивания беременности, с помощью которых разработаны методы комплексной прегравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с повышенным ИМТ и ИР.

Определена прямая корреляция между ожирением и показателями уровня андрогенов и непрямая корреляция с гликоделином у женщин с ГА, после коррекции которых снижение андрогенов и повышение гликоделина способствовало восстановлению фертильности и благополучному исходу беременности.

Разработанные нами методы комплексной прегравидарной подготовки улучшили перинатальные исходы, в частности снизили частоту выкидыша в I триместре на 6,65%, во II триместре на 8,35%, ИЦН на 6,85%, угрозы преждевременных родов 5,18%, развития гипертензивных нарушений на 18,40%, плацентарной дисфункции на 16,28%.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

SIDIKOVA NIGORA MA'RIFOVNA

**IMPROVEMENT OF DIAGNOSIS AND PREDICTION OF PREVENTION
OF PREGNANCY IN WOMEN WITH HYPERANDROGENIA**

14.00.01 – Obstetrics and Gynecology

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

TASHKENT - 2021

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to development of diagnostic markers and evaluation of the effectiveness of complex therapy in women with hyperandrogenism before and during pregnancy.

The object of the research were 126 women with hyperandrogenism and miscarriage, aged 21 to 35 years old, observed from 2019 to 2020, as well as 20 conditionally healthy women, in the consultative and diagnostic polyclinic of the Republican Perinatal Center and the Republican Center for Reproductive Health of the Population.

The scientific novelty of the research consists of the following:

to study the features of clinical and endocrine status in patients with HA and ND at the pregravid stage;

to identify the most informative hormonal and biochemical markers for diagnosing and predicting the course of pregnancy against the background of GA in patients with a history of NB with normal and overweight;

to reveal the relationship between the level of androgens, IPFR-1 and glycodelin in women with GA with the frequency of pregnancy complications;

to assess the course and outcomes of pregnancy in women with GA due to PCOS, with normal and overweight, depending on the duration and method of complex pregravid therapy.

Implementation of research results.

the results of the dissertation research were intraduced inti the clinical work of the Republican Perinatal Center and the Republican Center for Reproductive Health of the Population.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 4 chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 123 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Нажмутдинова Д.К., Магзумова Н.М., Каюмова Д.Т., Каримова (Сидикова) Н.М. Современный подход к лечению угрозы преждевременных родов с позиций доказательной медицины (обзор литературы)// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Центральноазиатский научно-практический журнал. – Ташкент. - 2012. -№2 (В) – С. 70-73. (14.00.01; №14)
2. Каримова (Сидикова) Н.М., Каюмова Д.Т., Новые подходы к диагностике гиперандрогении у беременных// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Центральноазиатский научно-практический журнал. – Ташкент. - 2013. -№3 (В). С. 22-23. (14.00.01; №14)
3. Сидикова Н.М. Рузиева Н.Х. Клинико-патогенетическое обоснование лечения больных с гиперандрогенией//Журнал биомедицины и практики. Ташкент. – 2020. (спец.выпуск) – С. 26-30. (14.00.01; №24)
4. Сидикова Н.М. Сравнительная оценка информативности стероидных гормонов в крови и слюне беременных с гиперандрогенией// - Ўзбекистон тиббиёт журнали. - 2020. - №1. – С. 27-29. (14.00.01; №8)
5. Сидикова Н.М. Complex pregravid preparation in the prevention of miscarriage in women with hyperandrogenism// Art of Medicine International Medical Scientific journal. - 2021. - vol 1, Issue 3. – P. 79-88. (14.00.01; №3)

II бўлим (II часть; Part II)

1. Каримова (Сидикова) Н.М. Гиперандрогения во время беременности// Ёш олимлар кунлари. Илмий амалий конференция материаллари. – Ташкент. - 2011. С. 68-70.
2. Каримова (Сидикова) Н.М. Токолитическая терапия. Альтернативный выбор препарата// Ёш олимлар кунлари. Илмий амалий конференция материаллари. – Ташкент. - 2012. - С.112-113.
3. Каримова (Сидикова) Н.М. Акушерская тактика ведения преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек// Ёш олимлар кунлари. Илмий амалий конференция материаллари. – Ташкент. - 2012. - С. 114-115.
4. Каримова (Сидикова) Н.М. Кадыров А.В. Осложнения глюкокортикоидной терапии у беременных с гиперандрогенией// Ёш олимлар кунлари. Илмий амалий конференция материаллари. – Ташкент.- 2012. - С. 113-114.
5. Сидикова Н.М. Современный взгляд на невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией// Materiy xv międzynarodowej naukowj

praktycznej konferencji wschodnie partnerstwo - 2019 07-15 września. - 2019 roku - Vol 4. - Przemysł Nauka i studia. – 2019. С. 17-19.

6. Рузиева Н.Х., Сидикова Н.М. Современный подход к ведению беременности у женщин с гиперандрогенией (обзор литературы)// II-международной научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы медицинской науки в XXI веке». 2020. - Журнал биомедицины и практики. - Ташкент. (спец.выпуск). – С. 32.
7. Рузиева Н.Х., Сидикова Н.М. Сложности в диагностике гиперандрогенных состояний в акушерстве//Вестник ТМА. -Ташкент. 2021. (спец.выпуск). - С. 224-225.
8. Сидикова Н.М. To the question of prevolutionary preparation of patients with hyperandrogenia // Modern views and research – 2021 International scientific and practical Conference. England. – 2021. С. 132-134.