УДК: 618.145–002–085.28–036.8

АЁЛЛАРДА ОВУЛЯТОР ДИСФУНКЦИЯ БИЛАН БОҒЛИҚ БАЧАДОНДАН АНОМАЛ ҚОН КЕТИШЛАРИНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯ НАТИЖАЛАРИ

Абраева Нақшидил Нуриддиновна – ассистент
Шукуров Фархад Ишкулович – т.ф.д. профессор
Тошкент тиббиёт академияси (Тошкент, Ўзбекистон)

Резюме. *Овулятор дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш (БАҚК-О) репродуктив ёшдаги аёлларда кўп учрайдиган гинекологик муаммолардан бири бўлиб, гормонал дисбаланс ва эндометрий рецептивлигининг пасайиши билан тавсифланади.*

Мақсад. *БАҚК-О аёлларда комплекс даволаш ва реабилитация самарадорлигини клиник, гормонал ва морфологик жиҳатдан баҳолаш.*

Материал ва усуллар. *Тадқиқотга 90 нафар БАҚК-О аёл ва 30 нафар соғлом назорат гуруҳи киритилди. Даволаш гормонал терапия, инструментал усуллар ва метаболик модуляторлар орқали амалга оширилди. Самарадорлик гормонал кўрсаткичлар, ИГХ таҳлиллар ва клиник натижалар асосида баҳоланди.*

Натижалар. *Даволашдан кейин ФСГ пасайди, эстрадиол ва прогестерон ошди, пролактин ва ТТГ барқарорлашди. Морфологик таҳлилларда эндометрий рецептивлиги ва GPR30, PGRMC1/2 рецепторлар экспрессияси тикланди. Ҳайз функцияси I-гуруҳда 83,3%, II-гуруҳда 80,0%, III-гуруҳда 70,0% аёлларда тикланди. Рецидив ҳолатлари мос равишда 10,0%, 13,3% ва 20,0%ни ташкил этди. Прогнозлаш модели юқори аниқликка эга бўлди (AUC=0,83).*

Хулоса. *Комплекс ва индивидуаллаштирилган терапия БАҚК-О аёлларда гормонал ва морфофункционал барқарорликни тиклаб, рецидивларни олдини олишда самарали эканлиги исботланди.*

Калит сўзлар: *овулятор дисфункция, бачадондан аномал қон кетиш, эндометрий рецептивлиги, гормонал терапия, иммуногистокимёвий таҳлил, GPR30, PGRMC1/2.*

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОВУЛЯТОРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ У ЖЕНЩИН

Абраева Накшидил Нуриддиновна – ассистент
Шукуров Фархад Ишкулович – д.м.н. профессор
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Аномальные маточные кровотечения, связанные с овуляторной дисфункцией (АМК-О), являются одной из наиболее распространённых проблем у женщин репродуктивного возраста, сопровождаясь гормональным дисбалансом и снижением рецептивности эндометрия.*

Цель. *Оценить клиническую, гормональную и морфологическую эффективность комплексного лечения и реабилитации при АМК-О.*

Материалы и методы. *В исследование включены 90 женщин с АМК-О и 30 здоровых в контрольной группе. Лечение включало гормональную терапию, инструментальные методы и метаболические модуляторы. Эффективность оценивалась по гормональным показателям, иммуногистохимии и клиническим результатам.*

Результаты. *После лечения ФСГ снизился, эстрадиол и прогестерон повысились, пролактин и ТТГ нормализовались. Морфологически восстановлена рецептивность эндометрия и экспрессия рецепторов GPR30, PGRMC1/2. Менструальная функция восстановилась у 83,3% пациенток I группы, 80,0% — II группы и 70,0% — III группы. Рецидивы составили 10,0%, 13,3% и 20,0% соответственно. Прогностическая модель показала высокую точность (AUC=0,83).*

Заключение. *Комплексная и индивидуализированная терапия при АМК-О эффективно восстанавливает гормональное и морфофункциональное равновесие и снижает риск рецидивов.*

Ключевые слова: *овуляторная дисфункция, аномальные маточные кровотечения, эндометрий, гормональная терапия, иммуногистохимия, GPR30, PGRMC1/2.*

RESULTS OF COMPLEX TREATMENT AND REHABILITATION OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING ASSOCIATED WITH OVULATORY DYSFUNCTION IN WOMEN

Abrayeva Nakshidil Nuriddinovna – assistant
Shukurov Farkhad Ishkulovich – D.M.Sc., professor
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction (AUB-O) is a common gynecological disorder in reproductive-aged women, characterized by hormonal imbalance and reduced endometrial receptivity.*

Objective. *To evaluate the clinical, hormonal, and morphological effectiveness of complex treatment and rehabilitation in women with AUB-O.*

Materials and Methods. *The study included 90 women with AUB-O and 30 healthy controls. Treatment involved hormonal therapy, instrumental interventions, and metabolic modulators. Effectiveness was assessed by hormonal profiles, immunohistochemistry, and clinical outcomes.*

Results. *After treatment, FSH decreased, estradiol and progesterone increased, while prolactin and TSH normalized. Morphological analysis showed restored endometrial receptivity and increased expression of GPR30 and PGRMC1/2. Menstrual function recovery was achieved in 83.3% of Group I, 80.0% of Group II, and 70.0% of Group III patients. Recurrence rates were 10.0%, 13.3%, and 20.0%, respectively. The predictive model demonstrated high accuracy (AUC=0.83).*

Conclusion. *Complex and individualized therapy in AUB-O women effectively restores hormonal and morphofunctional balance, prevents recurrences, and contributes to reproductive health preservation.*

Key words: *ovulatory dysfunction, abnormal uterine bleeding, endometrial receptivity, hormonal therapy, immunohistochemistry, GPR30, PGRMC1/2.*

Кириш.

Бачадондан аномал қон кетиш (БАҚК) аёллар репродуктив саломатлигида энг кўп учрайдиган гинекологик муаммолардан бири ҳисобланади [1–3]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (WHO) ва FIGO таснифига кўра, АҚК ҳолатларининг катта қисми овулятор дисфункция билан боғлиқ бўлиб, репродуктив ёшдаги аёлларнинг 30–40%ида кузатилади [4–6]. Бу патология нафақат репродуктив функцияни бузади, балки аёлларнинг ҳаёт сифатини пасайтиради, анемия ва эндокрин дисбаланс каби қўшимча асоратларга олиб келади [7–9].

Овулятор дисфункция билан боғлиқ БАҚК патогенези кўп омилли бўлиб, гипоталамо-гипофиз-овариал ўқ фаолиятининг бузилиши, гормонал мувозанатнинг ўзгариши, эндометрийнинг секретор трансформациясидаги нуқсонлар ва рецептор экспрессиясининг сусайиши билан изоҳланади [10–12]. Айнан шу жараёнлар эндометрий рецептивлигининг пасайиши, ановуляция ва қон кетишларнинг рецидивига сабаб бўлади.

Сўнгги йилларда БАҚКни даволашда гормонал терапия, метаболик терапия, темир препаратлари ва инструментал усуллар кенг қўлланилмоқда [13]. Бироқ стандарт терапия усуллари кўп ҳолларда симптоматик таъсир кўрсатади, аммо патогенетик механизмларни тўлиқ бартараф этмайди. Шу боис, комплекс ва индивидуаллаштирилган ёндашувлар долзарб ҳисобланади.

Шунингдек, овулятор дисфункция билан боғлиқ БАҚК ҳолатларида эндометрийнинг гормонал рецептор тизимидаги ўзгаришлар сўнгги тадқиқотларда катта аҳамият касб этмоқда [14–16]. Бу рецепторлар экспрессиясидаги ўзгаришлар гормонал резистентликни шакллантириб, даволаш самарадорлиги ва рецидив хавфига таъсир кўрсатиши мумкин. Шу жиҳатдан, морфофункционал ва иммуногистокимёвий таҳлиллар асосида даволаш натижаларини баҳолаш илмий ва амалий аҳамиятга эга [17–20].

БАҚК билан боғлиқ муаммолар нафақат тиббий, балки ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга ҳам эга. Бу патология меҳнат қобилиятининг пасайиши, такрорий стационар ёрдамга эҳтиёж, гемотрансфузия ва хирургик аралашувлар сонининг ортиши сабабли оила ва жамият учун ортиқча иқтисодий юкни келтириб чиқаради [20–22]. Шу боис, комплекс даволаш ва реабилитация натижаларини клиник, гормонал, морфологик ва ижтимоий жиҳатдан баҳолаш зарурати тобора ошиб бормоқда.

Тадқиқот мақсади овулятор дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетишларни комплекс даволаш ва реабилитациянинг клиник-гормонал, морфологик ва ижтимоий самарадорлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материали ва усуллари. Ушбу проспектив клиник тадқиқотга жами 90 нафар овулятор дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш (БАҚК-О) ташхиси қўйилган аёллар ва 30 нафар соғлом назорат гуруҳи аёллари киритилди. Иштирокчилар репродуктив ёш гуруҳларига кўра қуйидагича тақсимланди: I-гуруҳ – эрта репродуктив ёшдаги (18–25 ёш) БАҚК-О аниқланган 30 нафар аёл; II-гуруҳ – ўрта репродуктив ёшдаги (26–35 ёш) БАҚК-О аниқланган 30 нафар аёл; III-гуруҳ – кеч репродуктив ёшдаги (36–41 ёш) БАҚК-О аниқланган 30 нафар аёл; назорат гуруҳи – овулятор дисфункция белгилари йўқ ва репродуктив саломатлиги сақланган 30 нафар соғлом аёл. Тадқиқотга киритиш мезонлари сифатида репродуктив ёш (18–41 ёш) да бўлиш, овулятор дисфункция билан боғлиқ аномал қон кетиш ташхиси ва иштирокчи аёлнинг ёзма равишда розилик бериши ҳисобга олинди. Тадқиқотда киритмаслик мезонларига органик гинекологик патологиялар (миома, эндометриоз, эндометрий полиплари, гиперплазия), қон

ивиш тизими бузилишлари ёки гематологик касалликлар, ҳомиладорлик ва лактация даври ҳамда оғир соматик ва онкологик касалликлар киритилди. Барча иштирокчиларда клиник кўрик, лаборатор ва инструментал текширувлар ўтказилди. Гормонал статус фолликулостимуляцияловчи гормон (ФСГ), эстрадиол (Е2), прогестерон, пролактин, тиреотроп гормон (ТТГ) ва Т4 кўрсаткичлари орқали баҳоланди. Иммуногистокимёвий таҳлилларда эндометрий тўқимасида GPR30 ва PGRMC1/2 рецепторларининг экспрессия даражалари такрор ўрганилди. Даволаш тактикалари комплекс ва индивидуаллаштирилган ҳолда қўлланилди, яъни гормонал гемостаз мақсадида этинилэстрадиол билан комбинацияланган препаратлар (диеногест, дроспиренон, дезогестрел), зарурат ҳолатларида инструментал усуллар (кюретаж), қўшимча антипролактин (каберголин) ва метаболик модуляторлар (мио-инозитол, L-карнитин) тайинланди, анемия белгилари бор аёлларга эса темир препаратлари қабул қилиш тавсия этилди. Даволаш самарадорлиги даволашдан олдин ва кейин гормонал кўрсаткичларнинг динамикаси, иммуногистокимёвий ва морфологик ўзгаришлар, эндометрий рецептивлиги ҳамда клиник белгиларнинг барқарорлашиши орқали баҳоланди. Барча статистик таҳлиллар SPSS Statistics 26.0 дастури ёрдамида амалга оширилди. Нормал тақсимот Колмогоров–Смирнов тести ёрдамида текширилди, турли гуруҳлар ўртасидаги фарқлар Student t-тести ва χ^2-тест билан баҳоланди, прогноз модели самарадорлиги ROC таҳлил ёрдамида аниқланди. $p<0,05$ қиймати статистик жиҳатдан аҳамиятли деб топилди.

Тадқиқот натижалари ва унинг мухокамаси. Мазкур тадқиқотда БАҚК-О аёлларни патогенетик даволаш, профилактикаси ва реабилитация мақсадида қўйидаги даволаш схемасини танлаб ўтказилди. Хусусан, I-гуруҳ аёлларидан 17 нафар аёлда (56,7%) гормонал гемостаз мақсадида этинилэстрадиол 0,03 мг + диеногест 2 мг сақловчи препарат 21 кун давомида кунига 1 таблеткадан қабул қилиниб, 7 кун танаффус билан 3 ой давомида буюрилди. 9 нафар аёлга (30,0%) этинилэстрадиол 0,03 мг + диеногест 2 мг сақловчи препарат гормонал гемостаз мақсадида 4-3-2-1 схемаси бўйича (дастлаб 4 таблеткадан бошлаб, кейин 3, 2 ва 1 таблеткага қисқартирилиб), кейин 1 таблеткадан 3–6 ой давомида қабул қилиш тавсия этилди. 4 нафар аёлда (13,3%) кичик жаррохлик амалиёти ёрдамида даволаш – бачадон бўшлиғи ва цервикал каналнинг кюретажи бажарилиб, шу кундан бошлаб этинилэстрадиол 0,03 мг + диеногест 2 мг сақловчи препарат 21 кундан 1 таблеткадан, 7 кун танаффус билан 3 ой давомида буюрилди. Барча аёлларга параллел равишда мио-инозитол 2 г/кундан, 3 ой давомида тайинланди.

II-гуруҳ аёлларидан 13 нафар аёлда (43,3%) гормонал гемостаз мақсадида этинилэстрадиол 0,03 мг + дроспиренон 3 мг сақловчи препарат 21 кундан 1 таблеткадан, 7 кун танаффус билан 3 ой давомида буюрилди.8 нафар аёлда (26,7%) этинилэстрадиол 0,03 мг + дроспиренон 3 мг сақловчи препарат индивидуаллаштирилган схема асосида қабул қилинди (кунига 1 таблетка, 21 кун, 7 кун танаффус, 3–6 ой). 9 нафар аёлда (30,0%) кўп ва узоқ давом этган қон кетиш сабабли инструментал даволаш – кюретаж амалга оширилиб, шундан кейин этинилэстрадиол 0,03 мг + дроспиренон 3 мг сақловчи препарат 3 ой давомида тайинланди. Қўшимча равишда 10 нафар аёлда (33,3%) пролактин даражаси юқори бўлгани сабабли каберголин 0,25 мг ҳафтасига 2 марта, 2 ой давомида қабул қилинди.Анемия белгилари бор 14 нафар аёлга (46,7%) темир (II) сульфат (эквивалент Fe2+)100 мг аскорбиновая кислота60 мг (темир сулфати + фолий кислота) сақловчи препарати 1 таблеткадан кунига 2 марта, 3 ой давомида тайинланди.

III-гуруҳ аёлларидан 9 нафар аёлда (30,0%) гормонал терапия сифатида этинилэстрадиол 0,03 мг + дезогестрел 0,15 мг сақловчи препарати 21 кундан 1 таблеткадан, 7 кун танаффус билан 3 ой давомида буюрилди.17 нафар аёлда (56,7%) рецидивли ва гипопластик ҳолатларда инструментал даволаш – кюретаж бажарилиб, шундан кейин этинилэстрадиол 0,03 мг + дезогестрел 0,15 мг сақловчи препарати 21 кундан 1 таблеткадан, 7 кун танаффус билан 3 ой давомида қабул қилиш тавсия этилди.4 нафар аёлга (13,3%) қўшимча трофик ва энергетик қўллаб-қувватлаш мақсадида L-карнитин 1 г/кундан, 2 ой давомида тайинланди.Бундан ташқари, 15 нафар аёлда (50,0%) қон йўқотишга боғлиқ анемия сабабли темир (II) сульфат (Fe2+)100 мг аскорбин кислота 60 мг (темир сулфати + фолат кислота) сақловчи препарати 1 таблеткадан кунига 2 марта, 3 ой давомида тайинланди 1 таблеткадан кунига 2 марта, 3 ой давомида қабул қилинди.

Барча тадқиқотга киритилган аёлларда даволаш самарадорлиги баҳолаш мақсадида даволашдан олдин ва даволашдан кейин гормонал ва иммуногистокимёвий тадқиқотлар ўтказилди. Даволашдан олдин ўтказилган гормонал таҳлилларда овулятор дисфункция билан боғлиқ қон кетган аёлларида репродуктив гормонлар балансининг жиддий бузилиши қайд этилган эди. Хусусан, ФСГ кўрсаткичи юқори даражада бўлиб, айниқса кеч репродуктив ёшдаги аёлларда (III-гуруҳ) ўртача 8,6 ± 1,8 мМЕ/мл

бўлгани аниқланди. Бу кўрсаткич назорат гуруҳида қайд этилган 5,2 ± 1,2 мМЕ/мл қийматдан сезиларли даражада юқори бўлган (p<0,001)

Шу билан бирга, Е2 даражаси гурухларда изчил паст эканлиги аниқланган эди: I-гуруҳда 186 ± 32 пг/мл бўлган бўлса, II-гуруҳда 158 ± 29 пг/мл гача тушган, III-гуруҳда эса энг паст қийматлар қайд этилди — 121 ± 27 пг/мл, назорат гурхида 195 ± 34 пг/мл (p<0,001) ни ташкил этган. Бу кўрсаткичлар эндометрийнинг секретор трансформацияси ва имплантация жараёни учун зарур гормонал муҳитнинг жиддий бузилганини кўрсатди.

Прогестерон даражаси ҳам даволашдан олдин лютеин фазаси даврида изчил камайгани кузатилди. I-гуруҳда ўртача 10,4 ± 2,1 нг/мл бўлган кўрсаткич, II-гуруҳда 8,3 ± 1,8 нг/мл гача, III-гуруҳда эса энг паст даражада — 6,1 ± 1,5 нг/мл қайд этилди. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич 12,8 ± 2,3 нг/мл ни ташкил этган (p<0,001).

Пролактин даражаси эса аксинча ўсиш тенденциясига эга бўлиб, I-гуруҳда 24,2 ± 4,3 нг/мл, II-гуруҳда 28,6 ± 5,1 нг/мл, III-гуруҳда эса 31,7 ± 5,4 нг/мл қайд этилган. Назорат гуруҳидаги 18,5 ± 3,9 нг/мл билан солиштирилганда, гиперпролактинемия ҳолатлари χ^2=6,28; p<0,05 билан аҳамиятли фарқ қилди. Қалқонсимон без гормонлари таҳлилида эса ТТГ кўрсаткичлари ёш ўсиши билан биргаликда изчил ўсиш қайд этилди. Хусусан, III-гуруҳда ТТГ 3,8 ± 0,9 мкМЕ/мл бўлиб, назорат гуруҳида 2,3 ± 0,6 мкМЕ/мл бўлгани ҳолда, фарқ t=2,95; p<0,05 даражасида аҳамиятли ҳисобланди. Шу билан бирга, Т4 кўрсаткичи барқарор сақланди ва гуруҳлар кесимида сезиларли фарқ қайд этилмади (p>0,05).

Даволашдан кейинги гормонал таҳлилларда аниқ ижобий ўзгаришлар қайд этилди. ФСГ даражаси барча гуруҳларда пасайиб, ўртача 7,4 ± 1,2 мМЕ/мл гача тушди (p<0,05), бу эса овариал захира ва фолликулостимуляция жараёнларининг нисбатан барқарорлашганини кўрсатди. Эстрадиол даражаларида ошиши кузатилди: айниқса, III-гуруҳда 121 ± 27 пг/мл дан 147 ± 22 пг/мл гача кўтарилиб (p<0,05), эндометрий секретор трансформацияси учун зарур бўлган гормонал муҳит қайта тиклангани тасдиқланди.

Прогестерон ҳам даволашдан кейин сезиларли даражада ошди: III-гуруҳда 6,1 ± 1,5 нг/мл дан 10,5 ± 1,8 нг/мл гача кўтарилиб, фарқ юқори аҳамиятга эга (p<0,01) эканлиги аниқланди. Бу ҳолат лютеин фазаси функциясининг яхшиланган ва ановуляция хавфининг пасайганини кўрсатди. II-гуруҳда гиперпролактинемия билан боғлиқ ҳолатларда каберголин терапияси самарали бўлиб, пролактин кўрсаткичлари даволашдан кейин назорат даражасига яқинлашди (II-гуруҳда 28,6 ± 5,1 нг/мл дан 21,4 ± 4,6 нг/мл гача пасайиши; p<0,05). Бу ўзгариш гиперпролактинемиянинг овуляция жараёнига салбий таъсири камайганини кўрсатди. ТТГ кўрсаткичлари ҳам даволашдан кейин барқарорлашиб, субклиник гипотиреоз аломатлари пасайди, Т4 эса ўзгаришсиз сақланди (1-жадвал).

1-жадвал.

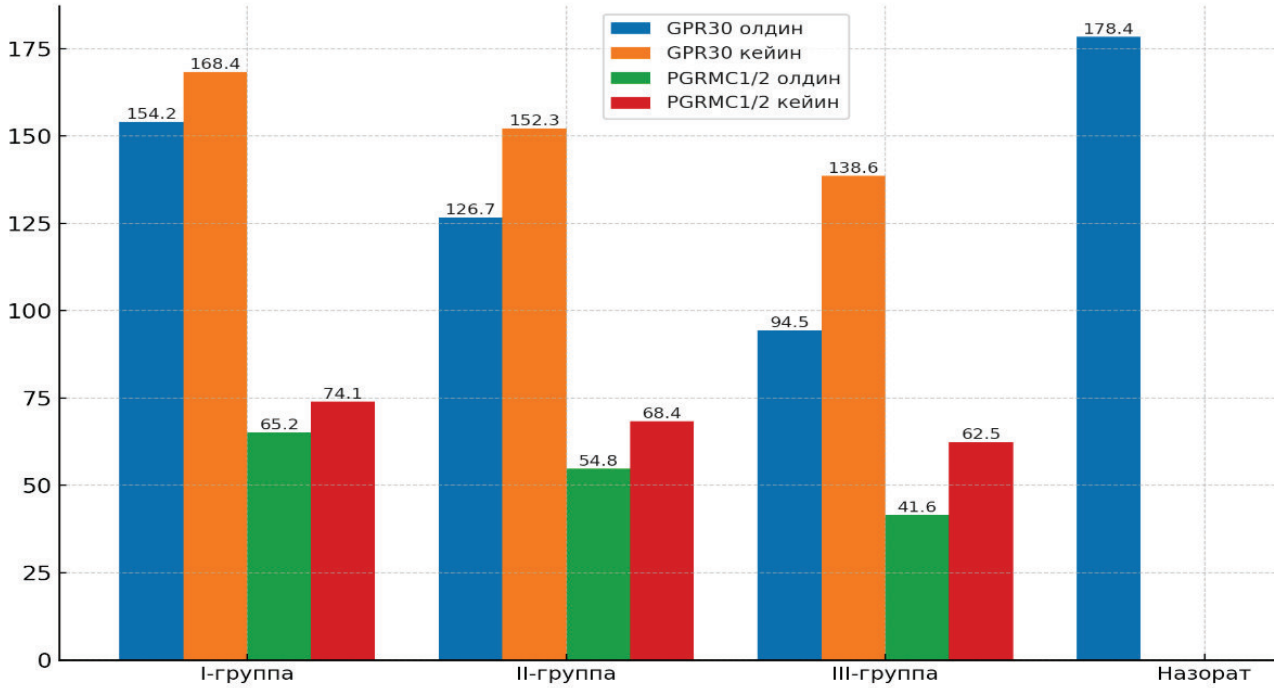
Тадқиқотга киритилган аёлларда даволашдан олдинги ва кейинги гормонал миқдор кўрсаткичларидаги ўзгаришлар, (M±m)

Кўрсаткичлар	I-гуруҳ, n=30		II-гуруҳ, n=30		III-гуруҳ, n=30		Назорат гуруҳи, n=30	P
	даволашдан олдин	даволашдан кейин	даволашдан олдин	даволашдан кейин	даволашдан олдин	даволашдан кейин		
ФСГ (мМЕ/мл)	6,1 ± 1,4	5,7 ± 1,3	7,2 ± 1,6	6,5 ± 1,4	8,6 ± 1,8	7,4 ± 1,2	5,2 ± 1,2	p<0,001
Эстрадиол (пг/мл)	186 ± 32	192 ± 28	158 ± 29	169 ± 25	121 ± 27	147 ± 22	195 ± 34	p<0,001
Прогестерон (нг/мл)	10,4 ± 2,1	12,1 ± 2,3	8,3 ± 1,8	9,8 ± 1,9	6,1 ± 1,5	10,5 ± 1,8	12,8± 2,3	p<0,001
Пролактин (нг/мл)	24,2 ± 4,3	23,1 ± 3,9	28,6 ± 5,1	20,8 ± 4,2	31,7 ± 5,4	27,5 ± 4,6	18,5± 3,9	p<0,05
ТТГ (мкМЕ/мл)	2,7 ± 0,7	2,5 ± 0,6	3,2 ± 0,8	2,7 ± 0,7	3,8 ± 0,9	2,9 ± 0,8	2,3 ± 0,6	p<0,05
Т4 (нг/дл)	1,21 ± 0,18	1,22 ± 0,17	1,19 ± 0,16	1,21 ± 0,17	1,17 ± 0,15	1,20 ± 0,16	1,8 ± 0,02	p > 0,05

Изоҳ: ФСГ – фолликулостимуляцияловчи гормон; Е2 – эстрадиол; ПРЛ – пролактин; ТТГ – тиреотроп гормон; p<0,05 аҳамиятли.

Умуман олганда, гормонал тадқиқот натижалари даволашдан кейин ФСГ даражасининг пасайиши, эстрадиол ва прогестерон кўрсаткичларининг ошиши, пролактин гормони миқдорининг каберголин таъсирида нормаллашиши ва ТТГнинг барқарорлашиши билан ифода этилди. Бу ўзгаришлар эндометрий секретор трансформацияси ва овуляция жараёни тиклана-ётганини, яъни овулятор дисфункция билан боғлиқ қон кетишларда танланган терапиянинг самарадорлигини исботлади.

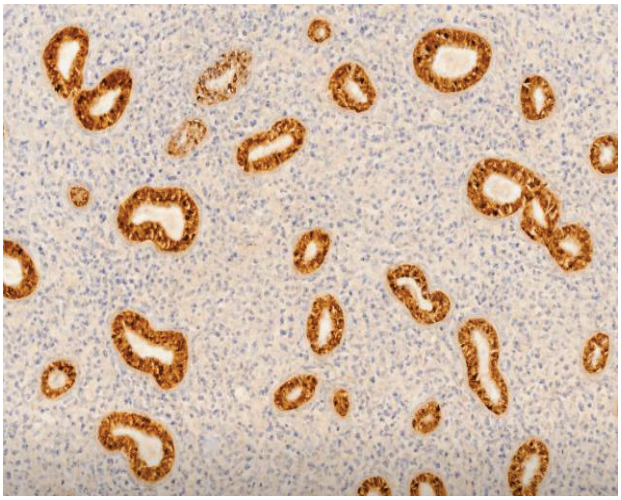
Даволашдан олдин GPR30 экспрессияси I-гуруҳда 154,2 ± 10,8, II-гуруҳда 126,7 ± 9,4 ва III-гуруҳда 94,5 ± 7,8 баллни ташкил этди, бу назорат гуруҳи (178,4 ± 12,6) билан таққослаганда статистик жиҳатдан ишончли фарқ қилди ($p<0,001$). Даволашдан кейин барча гуруҳларда GPR30 экспрессияси сезиларли ошди: I-гуруҳда 168,4 ± 11,2 ($t=3,12$; $p=0,003$), II-гуруҳда 152,3 ± 10,1 ($t=4,02$; $p<0,001$), III-гуруҳда эса 138,6 ± 9,7 ($t=5,11$; $p<0,001$) баллгача кўтарилди. PGRMC1/2 рецепторлари экспрессияси ҳам даволашдан олдин ёш ўсиши билан изчил пасайди: I-гуруҳда 65,2 ± 7,9, II-гуруҳда 54,8 ± 6,7, III-гуруҳда эса энг паст кўрсаткич 41,6 ± 5,9 балл бўлди ($p<0,01$). Даволашдан кейин эса мос равишда 74,1 ± 8,2 ($p<0,05$), 68,4 ± 7,1 ($p<0,01$) ва 62,5 ± 6,4 ($p<0,01$) баллгача кўтарилиши қайд этилди (1-расм).



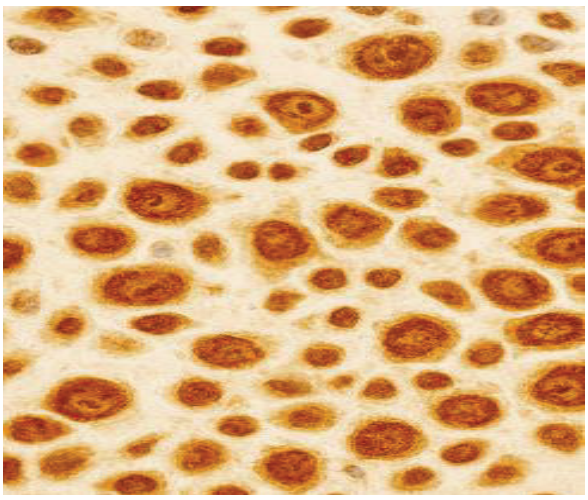
1-расм. **Эндометрийда GPR30 ва PGRMC1/2 рецепторларининг даволашгача даволашдан кейинги экспрессия даражаси**

Морфологик жиҳатдан баҳолаш натижалари шуни кўрсатдики, даволашдан олдин БАҚК-О аёлларда эндометрий тўқимасида безлар эпителийсида GPR30 ва PGRMC1/2 рецепторларининг экспрессияси кўп ҳолларда кучсиз, фокусли ва нотекис тарзда намоён бўлган, строма ҳужайраларида эса экспрессия интенсивлиги жуда паст ёки деярли йўқ даражада қайд этилган. Бу ҳолат эндометрийнинг гормонал сезгирлигининг йўқолиши, секретор трансформация жараёнларининг бузилиши ва рецептивликнинг сусайиши билан уйғун ҳолда кечди.

Даволашдан кейин барча гуруҳларда морфологик ўзгаришлар сезиларли даражада яхшиланди. GPR30 ва PGRMC1/2 рецепторларининг безлар эпителийсидаги экспрессияси аниқ ва барқарор кўриниш олди: ҳужайраларда цитоплазматик ва қисман мембранал локализация кучайди, экспрессиясининг интенсивлиги ортди ва кўпчилик ҳужайраларда бир хил даражада ифодаланиши қайд этилди (2-расм). Строма ҳужайраларида GPR30 ва PGRMC1/2 рецепторларнинг экспрессияси барқарорлашди аввал фақат айрим фокусли участкаларда кузатилган кучсиз сигнал терапиядан кейин кенг майдонларда ва аниқ цитоплазматик тарзда намоён бўлди ($\chi^2=10,84$; $p<0,01$) (3-расм).



2-расм. **Эндометрий безлари эпителийсида GPR30 ва PGRMC1/2 рецепторлари экспрессиясининг кучли цитоплазматик ва қисман мембранал экспрессияси. ИГХ бўяш, ×400.**



3-расм. **Эндометрий строма ҳужайраларида GPR30 ва PGRMC1/2 рецепторлари барқарор цитоплазматик экспрессияси. ИГХ бўяш, ×400.**

Ушбу ҳолат даволаш самарадорлиги орқали эндометрий тўқималаридаги гормонал резистентлик белгиларининг камайиши ва эстроген-прогестерон сигнал йўлларининг қайта тикланиши билан изоҳланди. Шу билан бирга, III-гуруҳда даволашдан олдинги морфологик ҳолат энг кучли бўлиб, безлар эпителийсида ҳужайра шаклининг нотекислиги, цитоплазма ҳажмининг камайиши ва ядро-цитоплазма нисбатининг бузилиши қайд этилган эди. Даволашдан кейин эса бу аёлларда ҳужайравий архитектоника тикланиши, эпителий қатламининг барқарорлиги ва рецептор экспрессиясининг кучайиши кузатилди. Умуман, морфологик ва иммуногистокимёвий таҳлиллардан келиб чиқиб айтиш мумкинки, терапия эндометрий тўқимасида гормонал сезгирликни қайта тиклади, рецептор экспрессиясини кучайтирди ва трофик функцияни яхшилади. Бу эса қон кетиш клиник белгилари ва рецидив хавфининг пасайиши билан узвий боғлиқ бўлди.

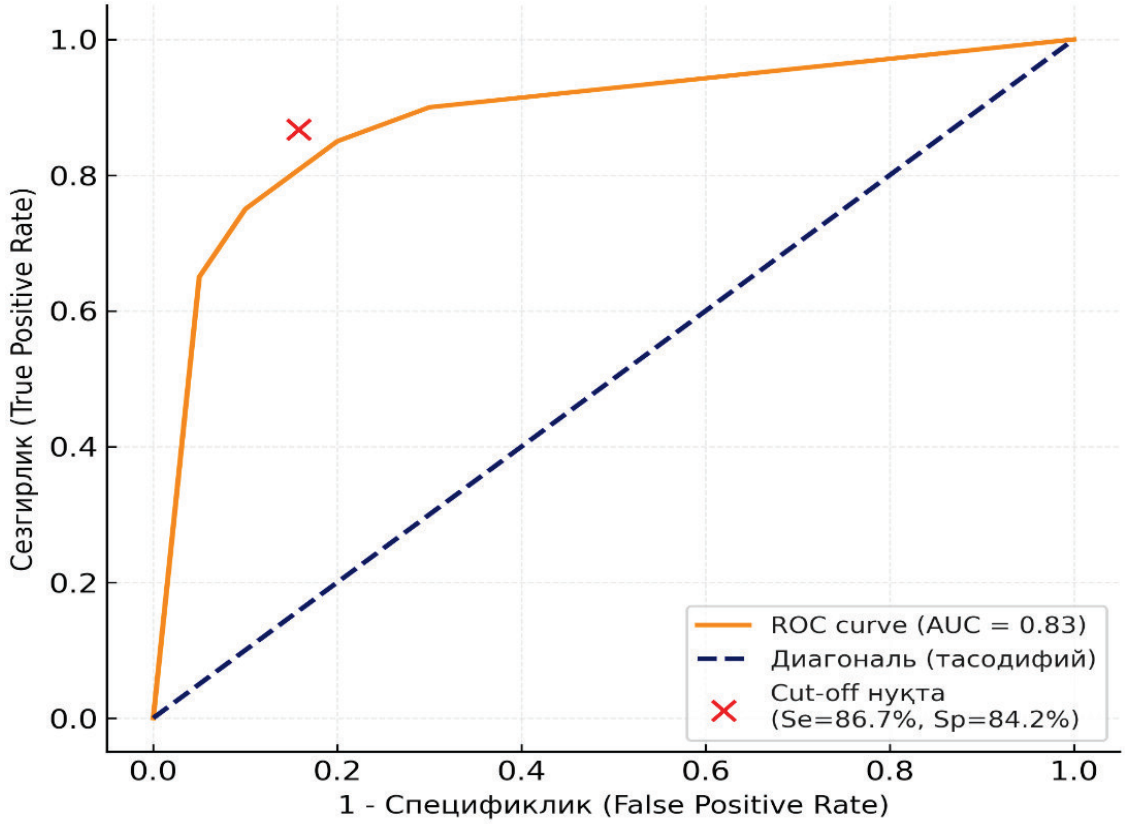
Мазкур тадқиқотда биз олинган ИГХ натижалар асосида яъни, GPR30 ва PGRMC1/2 рецепторлари экспрессия даражаси кўрсаткичларига асосланган БАҚК-О нинг рецидивини прогнозлаш модели ишлаб чиқилди. Моделнинг математик ифода қуйидагича шакллантирилди:

$$P(\text{БАҚК-О рецидиви}) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 \cdot GPR30 + \beta_2 \cdot PGRMC1/2)}}$$

Бу ерда:

- P (БАҚК-О рецидиви) — қон кетиш рецидиви эҳтимоли,
- GPR30 — эндометрийда аниқланган GPR30 рецепторининг H-score қиймати,
- PGRMC1/2 — PGRMC1/2 рецепторининг экспрессия балли,
- β0, β1, β2 — регрессия коэффициентлари.

ROC таҳлил натижалари ушбу моделнинг прогностик қийматини аниқ кўрсатди. AUC 0,83 (95% CI: 0,75–0,90) бўлиб, прогностик қобилияти юқори даражада деб топилди. Моделнинг сезгирлиги (sensitivity) 86,7% ва спецификлиги (specificity) 84,2% ни ташкил этди. Оптимал cut-off қиймат 0,42 даражасида баҳоланганда қўшимча кўрсаткичлар ҳам ҳисоблаб чиқилди: мусбат прогноз қиймати (PPV) 81,5% ва салбий прогноз қиймати (NPV) 88,9% бўлди. Бу натижалар шуни англатадики, агар беморда модел томонидан ҳисобланган эҳтимолий қиймат 42% дан юқори бўлса, рецидив ҳақиқатан ҳам содир бўлиш эҳтимоли 81,5% ни ташкил этади. Аксинча, прогнозлаш қиймати 42% дан паст бўлса, беморда рецидив кузатилмаслиги эҳтимоли 88,9% даражада бўлади. Оптимал cut-off қиймат Youden индекси асосида 0,42 деб топилди, яъни прогноз қиймати 42% дан юқори бўлганда беморларда БАҚК-О рецидиви хавфи юқори деб баҳоланиши мумкин (4-расм).

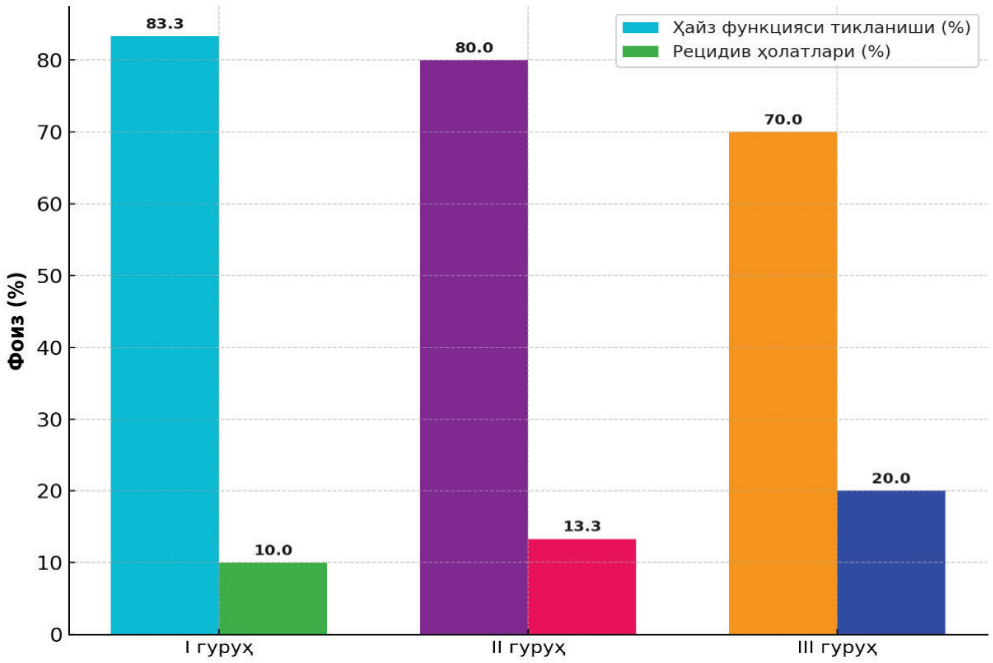


4-расм. **GPR30 ва PGRMC1/2 экспрессиясига асосланган БАҚК-О рецидивини прогнозлаш моделининг ROC таҳлили**

Шу тариқа, GPR30 ва PGRMC1/2 рецепторлари экспрессия даражаларига асосланган прогнозлаш модели БАҚК-О рецидив хавфини аниқ ва ишончли прогнозлаш имконини берди. Бу усулнинг клиник аҳамияти шундаки, рецидив хавфи юқори бўлган аёлларни эрта аниқлаш ва улар учун индивидуаллаштирилган профилактика ва реабилитация чораларини ишлаб чиқиш имкони яратилди. Олинган натижалардан келиб чиқиб айтиш мумкинки, ушбу моделнинг республика клиник протоколларига жорий қилиниши БАҚК-О аёлларда даволашнинг самарадорлигини янада ошириш имконини беради.

Шундай қилиб, комплекс терапия БАҚК-О аёлларда морфофункционал ўзгаришларнинг сезиларли даражада яхшиланишига олиб келди. Эндометрий қалинлиги ошди, тухумдон ҳажми ва АФС тикланди, қон айланиш кўрсаткичлари яхшиланди. Гормонал статус нормаллашиб, гиперпролактинемия ва субклиник гипотиреоз белгиларининг олди олинди. Иммуногистокимёвий таҳлилларда эстроген ва прогестерон мембранал рецепторлари экспрессияси кучайиб, эндометрийнинг гормонал сезгирлиги тикланди. Бу маълумотлар БАҚК-О патогенезидаги комплекс бузилишларни тўлиқроқ тузатиш ва қон кетиш рецидивлари хавфини камайтириш имкониятини берди.

Тадқиқот натижаларига кўра, даволаш самарадорлиги турли ёш гуруҳларида турлича даражада намоён бўлди. I гуруҳ аёлларида ҳайз функциясининг тўлиқ тикланиши 25 нафар аёлда (83,3%) қайд этилди, қолган 5 нафарда (16,7%) эса частота ва даврийликда айрим ноқонуний ўзгаришлар сақланиб қолди. II гуруҳ аёлларида ҳайз функцияси 24 нафар беморда (80,0%) тикланди, 6 нафарда (20,0%) эса қисман бузилиш ҳолатлари қайд этилди. III гуруҳ аёлларида 21 нафар аёлда (70,0%) ҳайз функцияси тикланган бўлса, 9 нафарда (30,0%) эса турли даражадаги дисфункция ҳолатлари сақланиб қолди (χ^2=4,12; p>0,05) (5-расм).



5-расм. **Тадқиқотга киритилган аёлларда даволаш самарадорлиги натижалари**

Овулятор дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш рецидивлари ҳам турлича қайд этилди: I гуруҳда 3 нафар аёлда (10,0%), II гуруҳда 4 нафар (13,3%), III гуруҳда эса 6 нафар (20,0%) ҳолатда кузатилди. Бу ҳолат рецидив кўрсаткичлари ёш ўсиши билан бирга ортиб боришини кўрсатди (p>0,05).

Умуман, ушбу натижалар комплекс даволаш тактикалари нафақат клиник симптомларни камайтириш, балки эндометрийнинг морфофункционал, гормонал ва иммуногистокимёвий барқарорлигини тиклашда ҳам самарали эканлигини кўрсатди. Бироқ, кеч репродуктив ёшдаги аёлларда рецидив хавфи юқори сақланиши ушбу гуруҳ учун узоқ муддатли профилактик чоралар ва индивидуаллаштирилган реабилитация протоколларини ишлаб чиқиш зарурлигини асослаб берди.

Комплекс даволаш ва реабилитациянинг ижтимоий самарадорлиги бир қатор йўналишларда намоён бўлди. Даволашдан олдин аёлларнинг 52 нафарида (57,8%) турли даражадаги анемия кузатилган бўлса, даволашдан кейин бу кўрсаткич 18 нафарга (20,0%)ча пасайди (χ^2=14,27; p<0,001). Меҳнатга лаёқатсизлик даври ўртача 18,4 ± 3,2 кундан 9,6 ± 2,1 кунгача қисқарди (t=4,11; p<0,001), бу эса беморларнинг кундалик фаолият ва иш қобилиятини тезроқ тикланишига хизмат қилди. Стационар ёрдамга эҳтиёж сезиларли даражада камайди: даволашгача 90 аёлдан 27 нафарда (30,0%) такрорий госпитализация қайд этилган бўлса, терапиядан кейин бу кўрсаткич 9 нафарга (10,0%) тушди (p<0,01). Шунингдек, кичик жарроҳлик аралашувлари (кюретаж) сони 22 нафардан (24,4%) 8 нафаргача (8,9%) камайди (p<0,05). Бу ўзгаришлар соғлиқни сақлаш тизими учун ортиқча иқтисодий юкни камайтириб, бир беморга тўғри келадиган ўртача тиббий харажатларни 1,8 баробарга қисқартирди. Умуман, комплекс терапиянинг ижтимоий самарадорлиги анемия ҳолатларини камайтириши, иш қобилиятини сақлаб қолиши, такрорий госпитализация ва хирургик аралашувлар сонини қисқартириши ҳамда ҳаёт сифатини ошириши орқали намоён бўлди.

Хулоса.

Комплекс терапия овулятор дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетишларда гормонал дисбалансни барқарорлаштириб, эндометрий рецептивлигини ва рецептор экспрессиясини тиклади. Даволашдан кейин гормоанал бузилишлари барқарорлашувига олиб келди. Морфологик таҳлилларда эндометрийнинг гормонал сезгирлиги ва трофик функцияси қайта тикланди. Клиник жиҳатдан ҳайз функциясининг тикланиши I-гуруҳда 83,3%, II-гуруҳда 80,0% ва III-гуруҳда 70,0% аёлларда қайд этилди. Рецидив ҳолатлари мос равишда 10,0%, 13,3% ва 20,0%ни ташкил этиб, ёш ўсиши билан хавфнинг орта бориши аниқланди. GPR30 ва PGRMC1/2 рецепторлари асосида ишлаб чиқилган прогнозлаш модели юқори аниқликка эга бўлиб (AUC= 0,83; сезгирлик 86,7%; спецификлик 84,2%), рецидив хавфини ишончли баҳолаш имконини берди. Шундай қилиб, комплекс ва индивидуаллаштирилган даволаш БАҚК-О аёлларда гормонал, морфофункционал ва клиник барқарорликни таъминлаб, репродуктив саломатликни сақлаш ва рецидивларни олдини олишда юқори самарадорликка эга эканлиги тасдиқланди.

АДАБИЁТЛАР

1. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Торубаров С.Ф. Нарушение менструального цикла как предиктор бесплодия // Проблемы репродукции. – 2021. – Т.27, №1. – С. 39–45.

2. Артеменко Ю.С., Хамошина М.Б., Петренко Н.В., Демина О.А. Патоморфологические особенности эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у пациенток репродуктивного возраста с ожирением // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – 11(S). – С. 36–41.

3. Дели А.Д., Каспарова А.Э., Литовченко О.Г., Шелудько В.С. Психогенные стресс-зависимые факторы и механизмы формирования нарушений менструальной функции // Вестник Сур ГУ. – 2023. – Т.16, №1. – С. 64–73.

4. Дикке Г.Б. Терапевтическая тактика при нарушениях менструального цикла, вызванных овуляторной дисфункцией // Медицинский совет. – 2018. – №13. – С. 40–44.

5. Дубровина С.О., Киревнина Л.В., Лесной М.Н. Аномальное маточное кровотечение: причины, диагностика и лечение // Акушерство и гинекология. – 2021. – №1. – С. 170–177.

6. Енькова Е.В., Киселева Е.В., Хоперская О.В., Хатунцев А.В., Тюрина И.Д. Аномальные маточные кровотечения: этиология и патогенез (описательный обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2022. – Т.8, №3. – С. 365–381.

7. Каримова Г.С. Лечение аномальных маточных кровотечений: консервативные и хирургические методы // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2024. – Т.4, №10. – С. 155–159.

8. Никитина Т.И., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Мухамедзянова В.М. Структура аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Применение классификации PA LM-COEIN // Фарматека. – 2016. – №3. – С. 47–50.

9. Соловьева А.В., Чегус Л.А. Аномальные маточные кровотечения у женщин репродуктивного возраста и пременопаузе // Акушерство и гинекология. – 2020. – №8. – С. 29–38.

10. Чернуха Г.Е., Иванов И.А., Эфендиева З.Н., Думановская М.Р., Асатурова А.В. Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения // Гинекология. – 2018. – Т.20, №2. – С. 14–17.

11. Achanna K.S., Nanda J. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding // Med J Malaysia. – 2022. – Vol.77, No.3. – P. 374–383.

12. ACOG Committee Opinion No. 785. Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding // Obstet Gynecol. – 2023. – Vol.141, No.1. – P. 228.

13. Brun J.L., Plu-Bureau G., Huchon C., et al. Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French College (CNGOF) // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2023. – Vol.288. – P. 90–107.

14. Bradley L.D., Gueye N.A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.214(1). – P. 31–44.

15. Cheong Y., Cameron I.T., Critchley H.O.D. Abnormal uterine bleeding // Br Med Bull. – 2017. – Vol.123(1). – P. 103–114.

16. Chodankar R., Critchley H.O.D. Biomarkers in abnormal uterine bleeding // Biol Reprod. – 2019. – Vol.101(6). – P. 1155–1166.

17. Committee on Practice Bulletins — Gynecology. Practice bulletin No.128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women // Obstet Gynecol. – 2012. – Vol.120(1). – P. 197–206.

18. Jain V., Munro M.G., Critchley H.O.D. Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: FIGO Systems 1 and 2 // Int J Gynaecol Obstet. – 2023. – Vol.162 (Suppl 2). – P. 29–42.

19. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S.; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women // Int J Gynaecol Obstet. – 2011. – Vol.113(1). – P. 3–13.

20. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for abnormal uterine bleeding: 2018 revisions // Int J Gynaecol Obstet. – 2018. – Vol.143(3). – P. 393–408.

21. Singh K., Agarwal C., Pujani M., Raychaudhuri S., Sharma N., Chauhan V., et al. A Clinicopathological Correlation of FIGO PALM-COEIN Classification of Abnormal Uterine Bleeding: Indian Scenario // J Midlife Health. – 2019. – Vol.10(3). – P. 147–152.

22. Vitale S.G., Della Corte L., Ciebiera M., Carugno J., Riemma G., Lasmar R.B., et al. Hysteroscopic endometrial ablation: indications and techniques in abnormal uterine bleeding // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol.13(3). – P. 798.