

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ХОДЖАЕВА НОДИРА ВАХИДОВНА**

**ҲАЙЗ ОЛДИ СИНДРОМИНИНГ КЛИНИК-ЭПИДЕМИОЛОГИК  
ЖИҲАТЛАРИ ВА УНИ ПАТОГЕНЕЗ АСОСИДА ТАШХИС ҚЎЙИШ  
ВА ДАВОЛАШ**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Ходжаева Нодира Вахидовна**

Ҳайз олди синдромининг клиник-эпидемиологик жиҳатлари ва уни патогенез асосида ташхис қўйиш ва даволаш..... 3

**Ходжаева Нодира Вахидовна**

Клинико-эпидемиологические аспекты и патогенетическое обоснование методов диагностики и лечения предменструального синдрома ..... 29

**Khodjaeva Nodira Vahidovna**

Clinical-epidemiologic aspects and pathogenetic justification of methods of diagnosis and treatment of premenstrual syndrome ..... 55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 58

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ХОДЖАЕВА НОДИРА ВАХИДОВНА**

**ҲАЙЗ ОЛДИ СИНДРОМИНИНГ КЛИНИК-ЭПИДЕМИОЛОГИК  
ЖИҲАТЛАРИ ВА УНИ ПАТОГЕНЕЗ АСОСИДА ТАШХИС ҚЎЙИШ  
ВА ДАВОЛАШ**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.PhD/Tib192 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Хайдарова Феруза Алимовна</b> тиббиёт фанлари доктори
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Халимова Замира Юсуповна</b> тиббиёт фанлари доктори <b>Аюпова Фариди Мирзаевна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Тошкент врачлар малакасини ошириш институти</b>

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кучаси, 2 уй. Тел./факс: +99871-150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Ташкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кучаси, 2 уй. Тел.\факс:+99871-150-78-25).

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.Г.Гадаев**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**Б.Х.Шагазатова**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

**С.И.Исмаилов**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳонда репродуктив саломатликни сақлаб қолиш муаммолари тобора долзарб бўлиб бормоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, ҳайз олди синдроми (ҲОС) ижтимоий, шахсий, тиббий, ҳаёт сифатига таъсир этувчи ва ишга лаёқатли ёшдаги аёлларда учрайдиган, оғир климактерик бузилишларга олиб келадиган ҳолатдир. ҲОС дунё миқёсида, жумладан, кўпгина индустриал ривожланган мамлакатларда репродуктив ёшдаги аёлларнинг 3–13,2% ида учрайди. Унинг енгил кечадиган шакллари 20–80% аёлларда кузатилади.<sup>1</sup>

Жаҳон миқёсида, репродуктив ёшдаги аёллар касалликлари, жумладан, ҳайз олди синдроми учраши, клиник жиҳатдан оғир кечиши ва беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши долзарб тиббий муаммолардан бирига айланди. Бу жараёнда эндокрин ва асаб тизими, айниқса, вегетатив асаб тизимининг биологик фаол моддалар метаболизмидаги роли, эндоген ва экзоген хавф омиллари, шу жумладан, ирсий омиллар, эндокрин аъзолар касалликлари, ноқулай экологик омиллар ва аралаш омиллар иштироки кузатилган. Ушбу омилларнинг таъсир даражаси ва ролининг етарлича ўрганилмаганлиги ҲОС муаммосининг долзарблигини белгилайди. Шунингдек, мазкур патологияда гипоталамус-гипофиз-тухумдон ва иммун тизимидаги ўзгаришлар ҳамда вегетатив бошқарув тизимидаги бузилишларни аниқлаш касалликни эрта ташхислаш, замонавий даволаш усуллари кўллаш ва профилактика чора-тадбирларини янада такомиллаштириш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Республикамизда соғлиқни сақлаш тизимини тубдан ислоҳ қилиш бўйича аниқ мақсадли кенг миқёсдаги ишлар амалга оширилиб, бу борада аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш бўйича маълум натижаларга эришилди. Жумладан, она ва бола соғлигини мустаҳкамлаш борасида қатор тадбирлар амалга оширилди, яъни репродуктив ёшдаги аёллар тўлиқ диспансер назоратига олинди. Шунга қарамай, соғлиқни сақлаш тизимида бир қатор муаммолар мавжуд. Улар орасида репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган экстрагенитал касалликларни аниқлаш, айниқса, ҲОС билан касалланган аёлларда климактерик даврининг оғир кечиши, юрак қон-томир касалликларининг ривожланишини аввалдан аниқлаш, даволаш ва олдини олиш ҳам муҳимдир. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида<sup>2</sup> «оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматга эришишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори

<sup>1</sup> De Bartolomeis A., Buonaguro E., Iasevoli F. Serotonin-glutamate and serotonin-dopamine reciprocal interactions as putative molecular targets for novel antipsychotic treatments: from receptor heterodimers to postsynaptic scaffolding and effector proteins // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – Vol.225(1). – P.1-19;

Halbreich U. Women's reproductive related disorders (RRDs) // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol.122(1-2). – P.10-13

<sup>2</sup> 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси.

технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада амалга ошириш» вазифалари белгиланди. Бундан келиб чиқиб аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган ҲОС касаллигининг кўпайишига сабаб бўладиган омилларни камайтириш ва гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизимидаги ўзгаришлар билан боғлиқ асоратлар олдини олиш долзарб вазифалардан ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ–1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чоралари ҳақида»ги, 2017 йил 20-июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ва «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳайз олди синдроми муаммосининг долзарблиги унинг тўғрисидаги маълумотларнинг бир-бирига зидлиги, клиник кўриниши ва хавф омилларининг хилма-хиллиги билан боғлиқдир. Бир қатор изланишларда кўрсатилганидек, вақтинчалик ишлаш қобилиятини йўқотишга олиб келадиган оғир ҲОС 3–13,2% репродуктив ёшдаги аёлларда учрайди (Аганезова Н.В., 2011; Макарова И.И., 2007; Imai A., 2015). Анча енгил кечадиган шакллари аёлларнинг 95% ида кузатилади (deBartolomeis A., 2013; Halbreich U., 2010).

ҲОСнинг тарқалганлиги ҳақидаги тадқиқотларнинг аксарият қисми Америка, Австралия ва Европа давлатларига тўғри келади. Осиё давлатларида ҲОСнинг тарқалганлигига бағишланган тадқиқотлар жуда кам бўлиб, булар студентлар, ҳамширалар ва шифохонада ётқизилган беморлар орасида ўтказилган. Бу тадқиқотларни Ғарб давлатларида ўтказилган илмий-тадқиқотлар билан солиштириб бўлмайди, чунки уларда бир тизимдаги ҳисоблар, усуллар ва мезонлар қўлланилмаган (Acikgoz A., 2017). Шуни таъкидлаш лозимки, бир қатор ғарб тадқиқотчилари ҲОСни Ғарб аёлларининг касаллиги деб ҳисоблайди. Аммо, 3 та Осиё давлатларида ўтказилган тадқиқотлар (Гонк-Конг, Покистан, Таиланд) шуни кўрсатдики, ҲОСнинг Осиё аёллари орасидаги тарқалганлиги Европа ва Лотин Америкасидаги кўрсаткичларга ўхшашдир (Ryu A., 2015; Sievert L., 2013).

ҲОСнинг турли клиник аломатлари ривожланишида, барча моддалар алмашинуви ва шунингдек, феъл-атворни бошқарувчи марказий гипоталамик структураларнинг ушбу патологик жараёндаги иштироки аниқланган. Бу

борада, ҳозирги пайтда ҲОС патогенезида нейромедиаторлар алмашинувининг издан чиқишига ва у билан боғлиқ бўлган периферик нейроэндокрин жараёнларга катта эътибор берилаяпти (Weitemier A., 2017). ҲОС билан репродуктив ёшдаги аёллар касалланади, баъзан унинг аломатлари менархе бошланиши билан бирга бошланади ва пременопауза даврида ёмонлашуви кузатилади (Белокриницкая Т.Е., 2012; Ткаченко Л.В., 2016; Cheng H., 2011; Pinar G., 2011).

Патогенетик терапия гипоталамусда намоён бўлган бузилишларга қарши даво тадбирларини ўз ичига олиши керак. Пайдо бўлган симптомлар комплекси ривожланишида турли гормонал бузилишларнинг етакчи ролини эътиборга олган ҳолда, даволашда турли гормон препаратлари қўлланилади. Бундай даврдан мақсад овуляция жараёнини блоклаш ва жинсий гормонлар миқдорининг циклик ўзгаришларини бартараф этишдир (Гависова А.А., 2014).

Шунинг учун Ўзбекистон республикасида ҲОСнинг клиник-эпидемиологик, гормонал ва биокимёвий хусусиятлари, ҳамда аёлларда пайдо бўладиган психоэмоционал ҳолатларни аниқлаш муаммоси долзарб ва амалий жиҳатдан муҳимдир.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг «Репродуктив эндокринология» илмий йуналиши доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ҳайз олди синдромининг метаболик, гормонал ва биокимёвий жиҳатлари асосида ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришдан иборатдир.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Тошкент шаҳрида яшовчи фертил ёшидаги аёлларда ҳайз олди синдромининг учраш даражаси ва хавф омилларни аниқлаш;

ҳайз олди синдроми ривожланишидаги хавф омиллари асосида математик башоратлаш усулини ишлаб чиқиш;

касаллик жараёнида гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизими бузилишининг прогестерон метаболитлари алмашинуви билан патогенетик боғлиқлигини аниқлаш;

прогестерон метаболитлари ва эстрадиол-прогестерон нисбатини турли даражадаги ҳайз олди синдромини ташхислаш маркери сифатида аниқлаш;

дифференцирланган даволаш ёндошуви фонида ҳайз олди синдромли фертил ёшдаги аёллар психо-эмоционал ҳолати ва ҳаёт сифатини баҳолаш;

ҳайз олди синдромини ташхислаш, даволаш ва профилактика қилиш алгоритмининг такомиллаштириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида менструал цикли мунтазам бўлган репродуктив ёшдаги 1976 нафар аёл олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** репродуктив ёшдаги аёллар вена қони ва зардобини ҳамда сийдиги клиник, биокимё ва гормонал таҳлиллари ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, гормонал, биокимёвий, психологик, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

ҳайз олди синдроми ривожланишида нисбий хавф омиллари аниқланган ва алоҳида олинган омилнинг этиологик улуши асосида башоратлаш тизими ишлаб чиқилган;

ҳайз олди синдромининг оғирлик даражасини аниқлаш ва даволаш тактикасида эстроген-прогестерон нисбатининг ўзгариши баҳоланган;

ҳайз олди синдроми ривожланиши ва оғирлигида прогестерон метаболитларининг патогенетик роли аниқланган;

ҳайз олди синдромининг стандарт ва узайтирилган гормонал даволаш тартиб шакллари такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

фертил ёшдаги аёлларда ҳайз олди синдромининг учраш даражаси аниқланган;

фертил ёшидаги ҳайз цикли мунтазам бўлган аёлларни текшириш алгоритми ишлаб чиқилган ва амалиётга татбиқ этилган;

ҳайз олди синдромининг оғирлик даражасини аниқлаш ва даволашнинг самарадорлигини башоратлаш учун ташхислаш тестлари мажмуаси ишлаб чиқилган;

ҳайз олди синдроми «юқори хавфи» бор аёллар гуруҳларини ажратишни таъминлайдиган диспансеризация тизими таклиф этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, ривожланиш хавф омилларини интеграл баҳолаш асосида ҳайз олди синдромининг ташхислаш маркерлари аниқланган. ҲОСли фертил ёшдаги аёлларда эстрадиол, эстрадиол-прогестерон нисбати ва аллопрегнанолоннинг референс миқдори ҳисобланган ва улар асосида ҳайз олди синдромини аниқлаш мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, татбиқ этилган фертил ёшидаги мунтазам ҳайзли аёлларни текшириш алгоритми касалликни ўз вақтида ташхислаш ва даволашга янгича ёндошувларни ишлаб чиқиш ҳамда оғирлик даражасини аниқлашга хизмат қилади. Таклиф қилинган ташхислаш тестлари мажмуаси ҳайз олди синдромиде келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларни камайтириш, даволаш самарадорлигини аниқлаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.



**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ҳайз олди синдромини ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш борасида олинган натижалар асосида:

ҳайз олди синдромининг оғир шакллари фертил ёшдаги аёлларда эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика қилиш тадқиқотлари натижалари асосида ишлаб чиқилган «Ҳайз олди синдромини ташхислаш ва даволаш усуллари оптималлаштириш» деб номланган услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 10 ноябрдаги 8н-д/49-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма фертил ёшдаги аёлларда ҳайз олди синдромини эрта босқичларида ташхислашга, кеч репродуктив ёшдаги аёлларда эса келиб чиқадиган асоратларнинг олдини олишга ҳамда патогенетик асосланган даволашни қўллашга имкон яратади;

ҳайз олди синдромини ташхислаш ва даволаш мезонларини оптималлаштириш чора-тадбирлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан, Республика акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббий маркази ва Самарқанд вилоят эндокринология диспансери амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 10 ноябрдаги 8н-д/49-сон маълумотномаси). Татбиқ этилган натижалар фертил ёшдаги аёлларда ҲОСни ўз вақтида ташхислаш ва даволашга янгича ёндошувларни ишлаб чиқишга имкон яратади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 23 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 107 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишларнинг апробация натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Репродуктив ёшдаги аёлларда ҳайз олди синдромига замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Унда ҲОСнинг этиопатогенизи, ривожланиш хавф омиллари, гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизими ва ренин-ангиотензин – альдостерон тизимининг ҲОС патогенезидаги роли таҳлил қилинган ва ҳайз олди синдроми даволашда замонавий ёндашувлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Ҳайз олди синдроми аёлларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга кирган беморлар характеристикаси ва натижаларни таҳлил қилишда ишлатилган статистик усуллар келтирилган. Қўйилган мақсад ва вазифаларга қараб, тадқиқот 3 босқичда ўтказилди.

Биринчи босқичда репродуктив ёшдаги аёллар скрининги ўтказилди. Ушбу босқичнинг мақсади хавф гуруҳларини эрта аниқлаш мақсадида Тошкент шаҳрида яшовчи ҳайз цикли мунтазам кечадиган репродуктив ёшдаги аёллар орасида ҲОС тарқалганлигини ўрганишдан иборат бўлди.

*Биринчи босқич дастурига киритиш учун мезонлар:* менструал цикли мунтазам бўлган 18 дан 45 ёшгача бўлган репродуктив ёшдаги аёллар. Айти пайтда ЖССТ томонидан 18–49 ёш репродуктив ёш, деб белгиланган. Бироқ ҲОСни фақат ҳайз цикли мунтазам бўлгандагина ташхислаш мумкинлиги сабабли 45 ёшдан юқори бўлган аёллар тадқиқот ишига киритилмади. Чунки ушбу ёш оралиғида, адабиётларга кўра, 80–85% ҳолларда перименопауза, яъни ҳайз цикли бузилишининг клиник белгилари пайдо бўлади.

*Истисно мезонлари:*

1. Ҳомиладорлик.
2. Анамнезида гистероэктомия борлиги.
3. Менопауза.
4. Оғир соматик ва эндокрин касалликлар.
5. Онкологик касалликлар.
6. Танлаш вақтида орал контрацепциядан фойдаланиш.
7. Тана вазни индексининг  $30 \text{ кг/м}^2$  дан ортиқ бўлиши.

Жами 1976 нафар фертил ёшдаги аёллар скринингдан ўтди. Аёлларга анкета тўлдиришидан олдин ўрганишнинг мақсад ва тартиби тушунтирилди.

Скринингнинг таркибий қисми сифатида ҲОС кўринишлари ва хусусиятлари ҳақида маълумот тақдим этилди.

Стандарт анкета сўров натижаларига кўра 572 нафар аёл киритиш мезонларига жавоб беради (мунтазам менструал цикли 18–45 ёшгача бўлган репродуктив ёш). Сўров таҳлили натижаларига кўра 16 та бузилган сўровнома аниқланган. Бунинг натижасида 556 нафар аёлнинг маълумотлари скрининг таҳлиliga киритилган. ҲОС белгилари 489 нафар аёлда аниқланган. ҲОС белгилари бўлмаган 67 аёл назорат гуруҳига киритилди.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичнинг мақсади–ҳайз олди синдроми ривожланишига сабаб бўладиган хавф омиллари интеграциялашган баҳолашни ўтказиш, шунингдек, профилактика чора-тадбирлари, даволаш ва ҲОС билан касалланган аёлларни кузатиш тактикасини белгилаш учун юқори хавф гуруҳлари шаклланишини башоратловчи матрицани ишлаб чиқишдан иборат бўлди. Скрининг давомида ҲОС аниқланган 489 нафар аёл сўровномаси тўлдирилди.

Учинчи босқич. Бу босқичда ҲОС билан касалликнинг оғирлигига қараб аёллардаги хавотир ва тушкунлик ҳолатига эътибор қаратилди, ҳаёт сифатига ҲОС таъсири ва орал контрацептивларнинг ҲОСни даволашдаги (КОК - дросперинон + этинилэстрадиол) самарадорлиги баҳоланди.

*Киритиш мезонлари:* ХКК -10 даги ҳайз олди кучланиш синдроми ташхиси бор аёллар (N94.3).

*Истисно мезонлари:* марказий асаб тизимининг органик патологияси, ҳомиладорлик режалаштирган аёллар, руҳий касалликлар, сўнгги 2-3 ой давомида гормонал контрацептив ишлатиш ва улардан фойдаланиш мумкин бўлмаган ҳолатлар.

ҲОС ташхиси Америка акушер-гинекологлар коллежи (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) (Halbreich U., 2007) мезонларига мувофиқ ва Халқаро пременструал касалликлар жамияти консенсуси асосида (ISPMD - International Society for Premenstrual Disorders) (Consensus Group, 2013; Nevatte T., 2013; O'Brien P., 2011) қўйилган.

Барча аёллар қуйидаги усуллар асосида текширувлардан ўтказилди:

Клиник-анамнестик усуллар: гинеколог, невропатолог ва психиатрлар текшириши киритилган стандарт клиник текшириш; анамнез йиғиш; антропометрик кўрсаткичлар (бўйи ва вазн, тана массаси индексини (ТВИ) ўлчаш, ва бел айланаси билан тос айланасини ўлчаш ва уларнинг индекси БА/ТА ни аниқлаш.

Гормонал ҳолат қон зардобидида эстрадиол, прогестерон, умумий тестостерон, пролактин, ТТГ, кортизол, алдостеронларни радиоиммунологик усул орқали стандарт сарум даражасини аниқлаш асосида текширилди. Иммүнотеч (Чехия) ваниэм стандарт IMMUNOTECH (Чехия) йиғмалари ёрдамида аниқланган. Контрацепция гормонлари ҳайз циклининг кунларини инобатга олган ҳолда (5–7 кун ва 20–21 кун) аниқланди. Дофамин кундалик сийдикда устун хроматографияси усули ёрдамида аниқланди.

Аллопрегнанолон даражаси (3-алфа, 5-алфа-тетрагидропрогестерон) қон зардобидида ИФА усули ёрдамида (USCN Life Science, АҚШ, тест тизими) ҳайз

циклининг лутеин ва фолликулин фазаларида ўтказилган. Ўлчаш диапазони 0,49 дан 10 нг/мл гача бўлган. Аналитик сезгирлик 0,49 нг/мл ни ташкил этди.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) ва ўсма некроз омили- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) даражалари ИФА усули ёрдамида («Цитокин» тест-тизими, СПб, Россия) ҳайз циклининг фолликуляр ва лутеал босқичларида зардобда аниқланди. Аналитик сезувчанлик 5 пг/мл ни ташкли этди.

Углевод алмашинувини баҳолашда «Cypress Diagnostics» (Бельгия) фирмасининг оч қоринга капилляр қонда глюкозаоксидаза усули ёрдамида глюкозани аниқланди.

Қоннинг липид спектрини аниқлаш ферментатив колориметрик усул (Human, Германия) билан амалга оширилди. Умумий холестерин ва қон зардобда триглицеридларни стандарт ферментатив усул билан, ХС ЗЮЛП эса супернатант – бошқа синфлар липопротеинлар декстрансульфат билан преципитациясидан кейин аниқланди. ХС ЗПЛП кўрсаткичлари W.Friedwald (1972) формуласи ёрдамида ҳисоблаб чиқилган:  $\text{ХС ЗПЛП} = \text{УХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС ЗЮЛП})$  ммол/л.

Бачадон ва тухумдонларнинг ультратовуш текшируви. Барча аёлларнинг бачадон ва тухумдонлари 5,0 МГц частотаси билан трансвагинал ва трансабдоминал датчиклари ёрдамида «Philips HD 11 XE» аппаратида текширилган. Ҳайз аломатлари календари жадвал бўлиб, унинг абсцисс ўқи ҳайз циклининг кунлари ва ординатлар ўқи бўйлаб ҲОС энг кенг тарқалган аломатларини кўрсатади.

Стрессни идрок қилиш шкаласи (Cohen – 10 Cohen Perceived Stress Scale) ҲОС бор аёлларда стресс даражасини баҳолаш учун ишлатилган (Cohen S., 1983) Оғриқ синдромининг яққоллиги визуал-аналог шкаласи (VAS visual analog scale — VAS) (Grant S., 1999) ёрдамида аниқланган.

Беморларнинг руҳий ҳолати хавотир ва депрессия госпитал шкаласи ёрдамида аниқланди. Хавотир ва депрессия госпитал шкаласи соматик нохушлик билан боғлиқ бўлган, эмоционал дистресс даражасини аниқлаш учун мўлжалланган. [Zigmond A., 1983].

Ҳаёт сифатини (ҲС) халқаро IQOLA лойиҳасига монанд, популяцион тадқиқотлар ўтказиш учун ишлаб чиқилган анъанавий халқаро амалиётда қўлланиладиган SF-36 (Short Form Health Survey) сўровномаси ёрдамида ўрганилди. SF-36 сўровномаси 8 гуруҳга бўлинган 36 саволдан иборат.

Учинчи босқичда ҲОСнинг комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш ўтказилган.

Киритиш мезонларига мос келадиган 146 нафар аёл (129 нафар ҲОС ва 17 нафар ҲОДБ кузатилган аёллар) клиник, лаборатория ва инструментал усуллар ёрдамида батафсил текширилган. Бундан ташқари, гинеколог томонидан текшириш (сут безларининг ҳолати ва гинекологик статус), невропатолог томонидан текширув (мавжуд органик асаб тизимининг органик касалликларини истисно қилиш учун) ўтказилди, беморларнинг руҳий ҳолати психолог ва психиатр томонидан баҳоланди.

Даволаш ва профилактика чора-тадбирлари комплексига қуйидагилар киритилган:

турмуш тарзини тузатиш, парҳез, мунтазам жисмоний машқлар, жисмоний даволаш, массаж;

мастодинон 30 томчидан кунига 2 маҳал ёки бир таблеткадан кунига 2 марта 6 цикл мобайнида масталгия ва мастодниаси бор аёлларда;

магний цитрат витамин В<sub>6</sub> билан комплекс равишда 1 таблеткадан кунига 3 марта 3 цикл мобайнида;

этилестрадиол 20 мкг ва 3 мг дроспиренон таркибига олган комбинацияланган препарат 24/4 режимда (24 фаол моддага эга бўлган таблетка ва 4 кун – плацебо). Терапия давомийлиги 12 циклдан иборат (тахминан 12 ой);

ҲОДБ билан оғриган аёлларга селектив серотонинни қайта юклаш ингибиторларини қўллаш.

Олинган маълумотлар Statistica 6,0 (StatSoft, USA) дастурий иловалар пакети ёрдамида қайта ишланган. Шанслар алоқадорлиги (ША) ва 95% ишончли интервалларни (95% ИИ) логистик регрессия қўллаш ёрдамида ҳисоблаб чиқилган. Фарқлар аҳамияти нопараметрик  $\chi^2$  мезон тести (Пирсон тест) ёрдамида ҳисобланган. Миқдорий кўрсаткичлар нормал тақсимланишда  $M \pm SD$  кўринишда келтирилган, нормалдан фарқ қилинадиган ҳолда эса маълумотлар медиана (Me) кўринишда ҳамда 25 ва 75 перцентил (IQR) сифатида тақдим этилди. Параметрларнинг ўзаро боғлиқлиги таҳлили Спирмен нопараметрик таҳлил усули ёрдамида амалга оширилди. Корреляцион боғ корреляция коэффиценти 0,5 гача бўлганда – кучсиз, коэффицент 0,5–0,7 – мўътадил, 0,7–0,9 – кучли, деб белгиланган. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар статистик аҳамиятли деб  $p < 0,05$  бўлганда ҳисобланган.

Интеграл хавф таъсири омилларини ҲОС ривожланишида баҳолаш учун Шиганнинг интенсиф кўрсаткичларни меъёрлаш методикаси (ИКМ) (Шиган Е.Н., 1986) қўлланилган. Бу усул Байеснинг эҳтимоли усулига асосланган. Факторларнинг аҳамияти ва уларнинг градацияси нисбий риск (relative risk – RR) қўллаш йули билан амалга оширилди, бунда ИКМ факторнинг «вазнига» ва этиологик улушларга (etiological fraction – EF) кўпайтирилади (Р.О. Денисов, 2006).

Диссертациянинг **«ҲОСнинг репродуктив ёшдаги аёлларда ривожланиш хавфини интеграл баҳолаш ва клиник-лаборатор таҳлил»** деб номланган учинчи бобида ўтказилган тадқиқотларнинг эпидемиологик, биокимёвий ва гормонал натижалари ёритилган.

Дастлаб ҲОС тарқалганлигини ўрганилди ва туғруқ ёшидаги мунтазам хайзли аёлларда унинг ривожланиши учун энг муҳим хавф омиллари аниқланди.

Тадқиқот доирасида 1976 нафар туғруқ ёшидаги аёл сўровнома тўлдиришган (мунтазам менструал циклли 18–45 ёшгача бўлган репродуктив ёшдаги). Киритиш мезонларига асосланган ҳолда 572 сўровнома киритилган, 16 эса бузилган деб топилган. Кейинги 556 нафар аёлнинг 87,9% ( $n=489$ )ининг (ўрта ёши  $27,6 \pm 0,24$  йил, 95% ИИ 27,1–28,1) гинекологик ва

умумсоматик маълумотлари ҲОС белгилари борлигини кўрсатди. ҲОС белгилари бўлмаган 67 нафар аёл назорат гуруҳига киритилди.

Касалликнинг энгил шакли (21 баллгача белгилардан бирининг энгил кўринишда мавжудлиги ўртача  $15,8 \pm 0,14$  балл; 95% СИ 15,5-16,1) сўров пайтида аёлларнинг 400 нафари (81,8%) да топилган. Клиник жиҳатдан яққол ҲОС (21–51 балл – ўртача  $36,5 \pm 1,05$  балл; 95% СИ 34,5-38,6) 65 нафар (13,3%) аёлда аниқланган. ҲОСнинг оғир шакли (52 балл ёки ундан кўп – ўртача  $60,4 \pm 1,09$  балл; 95% СИ 58,3-62,6) 24 сўровдаги аёлларда (4,9%) топилди.

Беморлар ёш гуруҳлари бўйича таҳлили шуни кўрсатдики, 67 нафар (13,7%) аёл «20 ёшгача бўлганлар» гуруҳига киради, 276 нафари (56,4%) «21–30 ёшдагилар» гуруҳига ва 146 нафари (29,8%) «30 дан катта» гуруҳга киради.

ҲОС кузатилган беморларнинг ярмидан кўпи (276 нафар (56,4%)) 21–30 ёш, 146 нафари (29,8%) 30 ёшдан катта. Аммо оғирлик даражасига қараб кўрилса, ҲОСнинг энгил шакли сезиларли даражада кўпроқ 21–30 ёш гуруҳида учрайди ( $61,5\%$  vs  $38,5\%$  ОР 1,60; 95%ДИ 1,20-2,12;  $P < 0,0001$ ). ҲОСнинг ўрта оғирликдаги даражаси 21 ёшдан катталарда ( $92,3\%$  vs  $7,7\%$  ОР 12,0; 95%ДИ 3,30-43,6;  $P < 0,0001$ ) кузатилди. ҲОСнинг оғир шаклига келсак, аксарияти 30 ёшдан катта аёлларда учради ( $70,8\%$  vs  $29,2\%$  ОР 5,90; 95%ДИ 1,70-20,5;  $P = 0,009$ ). Шундай қилиб, ёш билан ҲОС оғирлик даражасининг ўсиши кузатилади.

Менархенинг ёши, ҳайз цикли давомийлиги ва ҳайз кунлари сонининг ҲОС оғирлиги назорат гуруҳи билан солиштирилганда сезиларли фарқ топилмади.

Барча аёлларнинг мунтазам ҳайз цикли давомийлиги 26–32 кунга ( $28,0 \pm 0,10$  кун ўртача) тенг бўлган. Ҳайз бошланишининг ўртача ёши  $12,6 \pm 0,06$  ёш, ҳайз цикли давомийлиги эса  $28,0 \pm 0,10$  кунга тенг бўлди; ҳайз кунларининг ўртача сони  $4,84 \pm 0,06$  бўлган. Анамнезда ҳомиладорликларнинг ўртача сони  $2,65 \pm 0,07$ га, абортлар сони эса  $1,28 \pm 0,05$  га тенг бўлган.

ҲОС дебют ёши ўртача  $18,0 \pm 0,19$  (95% СИ 17,6-18,3)ни, синдром давомийлиги  $9,74 \pm 0,20$  (95% СИ 9,36-10,1)ни ташкил қилган.

ҲОС ташхисли аёлларда сезиларли даражада кўпроқ ( $56,9\%$  vs  $11,9\%$  назорат гуруҳида ША 4,76; 95% ИИ 2,23-10,2;  $P < 0,0001$ ) инфекция индекси топилган (йилига 5 ёки ундан кўп юқумли касалликлар).

Экстрагенитал касалликлар батафсил таҳлили шуни кўрсатдики, ҲОС билан оғриган беморлар назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан болаликда деярли 2 баробаргача кўп қизилча, свинка, қизамиқ каби инфекцион касалликларга чалинган ( $31,1\%$  vs  $16,4\%$  ША 2,30; 95% ИИ 1,17-4,51;  $P = 0,02$ ).

Асосий гуруҳдаги беморларда бодом безлари сурункали касаллиги таққослаш гуруҳидаги аёлларга нисбатан 3 марта кўп учраши аниқланди ( $37,4\%$  vs  $11,9\%$  ША 4,41; 95% ИИ 2,06-9,44;  $P < 0,0001$ ). ҲОС билан оғриган аёлларнинг 26,8% ида сийдик-ажратиш тизими касалликлари бўлган, назорат

гуруҳидаги аёлларда эса сезиларли кам бўлган (11,9% ОШ 2,70; 95%ДИ 1,26-5,80; P=0,01).

Шуниси эътиборлики, аппендектомия (26,8% vs 10,4% ША 3,14; 95% ИИ 1,40-7,04; P=0,006) ва тонзиллектомияни (16,8% vs 4,5% ША 4,30; 95% ИИ 1,32-14,0; P=0,01) назорат гуруҳига нисбатан ҲОС билан оғриган аёллар кўпроқ ўтказган.

Субъектив белгиларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, енгил ҲОС билан оғриган аёллар сезиларли даражада кўпроқ (ША 2,92; 95%ИИ 1,99-4,28; P<0,0001) жисмоний аломатлар борлиги ҳақида шикоят қиладилар (2-жадвал).

Соматик белгилардан энг кўп учраб турадиганлари: масталгия (71,0%), бош оғриғи (64,5%), қорин шиши (57,9%), шишлар (44,9%) кузатилади. Касалликнинг ўртача кечишида жисмоний (27,7%) ва психоэмоционал(20,0%; P = 0,41) белгилар тахминан бир хил бўлади. Ўрта кечадиган ҲОСда асабийлашиш (ША 1,93; 95% ИИ 1,07-3,45; P=0,04), паришонхотирлик (ША 2,98; 95% ИИ 1,24-7,17; P=0,02), чарчоқ (ША 2,64; 95% ИИ 1,48-4,70; P=0,04) кўпроқ учрайди.

Оғир ҲОС билан оғриган аёлларда сезиларли даражада тез-тез ҳиссий ва рухий аломатлар намоён бўлади (ША 5,0; 95%ИИ 1,45-17,3; P=0,02). Шу билан бирга психо-эмоционал компонент бу гуруҳдаги аёлларда енгил ва ўрта касал аёллардагига нисбатан кўпроқ аниқланган.

Соғлиқ ҳолати категория сифатида, жисмоний, ақлий ва ижтимоий фаровонликни характерловчи факторлар комплекси билан характерланади: ижтимоий-иқтисодий ҳолат, иш ва яшаш шароити, атроф-муҳит ва бошқалар. Адабиётлардан маълум бўлишича, ҲОС ривожланишида ижтимоий-демографик факторлар, ўқимишлилик даражаси, оилавий аҳвол, иш билан таъминланганлик, жинсий қониқиш каби омиллар катта аҳамиятга эга.

Текширилган аёллар ўртасида ўтаказилган таҳлил шуни кўрсатдики, ҲОС билан оғриган аёллар ўртасида олий маълумотлилар сони сезиларли даражада кам (29,2% – ША 0,17; 95% ИИ 0,13-0,23; P<0,0001). Кўпчилик (56,9%) беморлар ўрта ва ўрта-махсус маълумотга эга эди.

Агарда ўқимишлилик омилини ҲОСнинг оғирлик даражасига боғлиқ равишда кўрилса, унда шу нарса маълум бўлдики, енгил шакли билан оғриган аёллар (58,5% – ША 1,99; 95%ИИ 1,50-2,63; P<0,0001) ва ўрта-оғир шакли билан оғриган аёллар (63,1% – ША 2,92; 95%ИИ 1,43-2,63; P<0,0001), шубҳасиз, кўпроқ ўрта-махсус маълумотга эга бўлганлар. ҲОСнинг оғир шакли кўпроқ олий ва тугалланмаган олий маълумотга эга бўлганлар (83,3% – ША 25,0; 95% ИИ 5,48-114,1; P<0,0001) орасида кузатилди.

Иш фаолияти таҳлили шуни кўрсатдики, умумий когортада ишлайдиган аёлларнинг миқдори аҳамиятли кўп (65,6% vs 34,4% ША 3,65; 95% ИИ 2,80-4,75; P<0,0001). Тўла иш куни билан банд аёллар 43,1% ни, қисман банд аёллар эса 22,5% ни ташкил қилди.

Аёлларнинг иш билан бандлик даражасини ҲОС шаклига боғлиқ равишда кўрганда маълум бўлдики, касалликнинг енгил шакли ташхиси кўйилган аёллар (48%) ўрта-оғир (23,1% ША 3,08; 95%ИИ 1,67-5,66;

$P=0,0003$ ) ва оғир шаклидаги (16,7% ША 4,62; 95%ИИ 1,55-13,8;  $P=0,005$ ) аёлларга нисбатан, шубҳасиз, кўпроқ тўла иш кунида банд бўлган.

Иш табиатига қараб 217 нафар (44,3%) аёл жисмоний меҳнат билан, 194 нафар аёл (39,7%) ақлий меҳнат билан шуғулланганлар ва 78 нафари (16,0%) уй бекалари эди. Ақлий меҳнат билан шуғулланувчилар орасида хизматчилар (104 нафар – 21,3%) ва талабалар (90 нафар – 18,4%) бор эди. Хизматчилар орасида: бухгалтерлар ва иқтисодчилар (50 нафар – 48,1%), мактаб ўқитувчилари (16 нафар – 15,4%), университет профессор ва илмий ходимлари (15–14,4 %), фирма раҳбарлари (9 нафар – 8,7%), тиббий ходимлар (7 нафар – 6,7%) ва ҳуқуқшунослар (7 нафар – 6,7%) бўлган. Жисмоний меҳнат билан боғлиқ касблар аксарияти қуйидагилар: ошпазлар (47 нафар – 9,6%), тикувчилар (41 нафар – 8,4%), сартарошлар (40 нафар – 8,2%), офитциант (26 нафар – 5,3%) ва бошқалар.

Иш хусусиятларини ҲОС шаклига боғлиқ ўрганишдан маълум бўлдики, касалликнинг энгил шакли аксарияти жисмоний меҳнат билан банд аёлларда (46,3% vs 37,3% ША 1,45; 95% ИИ 1,09-1,92;  $P=0,01$ ), оғир шакли эса кўпроқ ақлий меҳнат билан банд аёлларда кузатилди (75,0% vs 16,7% ОШ 15,0; 95%ИИ 3,64-61,8;  $P=0,0002$ ). Ўрта ҲОС билан оғриган аёллар гуруҳи ҳам жисмоний, ҳам ақлий меҳнат билан тенг равишда банд бўлишган (41,5% vs 43,1% ША 0,94; 95%ИИ 0,47-1,88;  $P=0,99$ ).

ҲОС билан оғриган сўровдаги аёлларнинг оиласидаги психологик иқлим қониқарли деб 275 (56,6%) ҳолатда топилди. Касалликнинг шаклига кўра оилада микроиқлим таҳлил қилинганда, ўртача оғирлик (ША 0,29; 95% ИИ 0,17-0,52;  $P<0,0001$ ) ва оғир шакли билан касалланган аёлларнинг (ША 0,19; 95%ИИ 0,07-0,51;  $P<0,0001$ ) оиладаги вазиятдан мамнун бўлганлари сони кам эканлиги аниқланди.

Стресс индексини баҳолашда 229 нафар (46,8%) аёлда ҲОС кучсиз, 240 нафари (49,1%)да ўрта ва 20 нафари (4,1%)да юқори деб баҳоланди.

Энгил шаклли ҲОС билан оғриган беморларда стресс индекси кучсиз (52,5% vs 47,5% ША 1,22; 95%; ИИ 0,93-1,61;  $P=0,18$ ) ва ўртача  $12,8\pm 0,26$  баллни ташкил этди. Ўрта оғирликдаги ҲОС да эса стресс индекси кўпинча ўрта даражали бўлиб чиқди (66,2% vs 33,8% ША 3,82; 95% ИИ 1,85-7,90;  $P=0,0005$ ), оғир шаклдаги ҲОС учун эса юқори стресс индекси хос эди (66,7% vs 33,3% ША 4,0; 95% ИИ 1,20-13,3;  $P=0,04$ ).

Ўрта оғирликдаги ҲОСдаги стресс индекси  $17,1\pm 0,41$  баллни кўрсатди ва бу касалликнинг энгил шаклига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди ( $12,8\pm 0,26$  балл). ҲОСнинг оғир шаклида стресс индекси ўртача қиймати  $22,4\pm 0,79$  баллни ташкил қилди ва бошқа ҲОС шаклларига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди.

Стресс индексининг таҳлили шуни кўрсатдики, энгил шаклдаги ҲОС билан оғриган аёллар ўртасида стресснинг кучсиз индекси ўрта шаклдаги (52,5% vs 21,5% ША 4,03; 95%; ИИ 2,16-7,51;  $P<0,0001$ ) ва оғир шаклдаги ҲОС ташхисли аёлларга нисбатан ҳам кўпроқ учрайди (12,5% ША 7,74; 95%; ИИ 2,27-26,4;  $P=0,0003$ ). Оғир шаклдаги ҲОС билан оғриган аёлларда асосан



стресс даражаси юқори эканлиги кузатилди (66,7% vs 12,3% ША 14,3; 95%; ИИ 4,62-43,9;  $P < 0,0001$ ).

Тадқиқотда, шунингдек, ТВИ ҲОС шаклига боғлиқ равишда ўрганилди. Шундай қилиб, касалликнинг энгил шакли мавжуд аёллар орасида ТВИ нормал беморлар аҳамиятли кўп эканлиги маълум бўлди (77,8% vs 22,2% ША 12,2; 95%; ИИ 8,75-17,0;  $P < 0,0001$ ), ўртача ТВИ  $23,0 \pm 0,14$  кг/м<sup>2</sup>ни ташкил этди.

Ўрта ( $23,9 \pm 0,52$  дегани) ва оғир ( $25,9 \pm 0,76$ ) даражадаги ҲОС билан оғриган беморларнинг когортасида ишончсиз, лекин кўпроқ ТВИси  $\geq 18,5 \leq 25$  бўлганлар учради. Ўрта оғирликдаги ҲОС билан оғриган аёлларда ТВИнинг ўрта қиймати энгил кечадиган ҲОС билан оғриганларга нисбатан аҳамиятли юқори бўлди.

Тадқиқотнинг навбатдаги босқичида ҲОС ташхиси қўйилган, туғиш ёшидаги РИИАТЭМ маслаҳат поликлиникасига мурожаат қилган 146 нафар аёл клиник текширишдан ўтказилди. Беморларнинг ўртача ёши  $28,8 \pm 5,97$  йил (Ме 29,0; 24,0; 34,0). ТВИ 18,6 дан 30 кг/м гача ўзгариб, ўрта ҳисобда  $24,0 \pm 2,80$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этди. Қон босими норматив ўлчовлар доирасида эканлиги кузатилди.

Ёш кўрсаткичлари, БМИ, қон босими, ҲЦ контрол гуруҳ кўрсаткичларига монанд бўлиб, аҳамиятли фарқлар бўлмаган.

ҲОС билан оғриган аёлларда гормонал текшириш натижаларига кўра, МЦнинг фолликуляр фазасида (ФФ) эстрадиол  $271,2 \pm 60,4$  пмол/л бўлиб, у назорат гуруҳи кўрсаткичларидан фарқ қилмайди ( $p = 0,51$ ), аммо лутеал фазасида (ЛФ), -  $542,5 \pm 145,1$  пмол /л бўлиб, назорат кўрсаткичларидан сезиларли даражада юқори ( $p < 0,0001$ ). Қон зардоби прогестерон профили ФФда концентратсияси /л  $2,58 \pm 1,31$  нмол/л ( $p = 0,95$ ) ва ЛФ -  $38,9 \pm 5,76$  нмол /л ( $p = 0,37$ ) ва назорат гуруҳи индекслари фарқ қилмади (1-жадвал).

ҲЦ нинг 21–23 кундаги эстрадиол прогестеронга нисбатининг (Э/П) қиймати назорат гуруҳига нисбатан ҲОС гуруҳда юқорироқ ( $p < 0,0001$ ). Бу ҲЦнинг ЛФсида сариқ таначанинг функцияси нисбий етишмовчилиги фонидан нисбий гиперэстрогениядан далолат беради.

Тадқиқотда, шунингдек, ҲОС оғирлиги даражасига қараб, Э/П нисбати ўсиши аниқланди. Шундай қилиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳи беморларида  $10,2 \pm 2,86$ ; энгил шаклда  $11,8 \pm 2,83$  ( $p = 0,02$ ); ўрта оғирликда  $15,1 \pm 3,96$  ( $p < 0,0001$ ); ва оғир шаклида  $19,5 \pm 4,15$  ( $p < 0,0001$ ) бўлди. Бундан эса диагностика мақсадида фойдаланиш мумкин.

Эстрадиол миқдори ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ) ва Э/П нисбати ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ) ҲОС оғирлиги даражаси билан боғлиқ бўлган, минимал қийматлари энгил даражасида кўрилган ва максимал қийматлари энг оғир кечишида аниқланди. Прогестерон ва тестостеронга келсак, бундай ҳолатлар топилмади.

ҲОС ташхисли аёлларда тиреотроп гормони даражаси норма чегарасида бўлиб, ҲОС оғирлигига қараб ҳеч қандай корреляцион ўзгаришлар кузатилмади. Шундай қилиб, ТТГ миқдорини ўрганиш ҲОСда қалқонсимон функциянинг сақланганлиги ва беморлар эутиреоид ҳолатда эканлигини кўрсатди.

Соғлом аёлларда ҳам ҳайз олди босқичида алдостерон секрецияси норманинг юқори чегарасига яқинлашади. Изланишлардан маълум бўлдики, ҲОСнинг ўрта оғирлик даражасида альдостерон миқдори назорат гуруҳи ва бошқа шаклларга нисбатан ҲЦ фолликуляр босқичида энг юқори бўлган. Бироқ, циклининг лутеал фазасида максимал қийматлар ҲОС оғир шакли бўлган беморларда топилган. Бу балки ЛФСидаги нисбий гиперэстрогенемиа алдостерон секрециясининг ошишини рағбатлантиради, деган тахмин қилинди.

**1-жадвал**

**ҲОС ташхисли аёлларда жинсий гормонлар миқдорининг ҲЦ босқичига ва касаллик оғирлигига боғлиқ ўзгариши (маълумотлар Ме; IQR шаклида тақдим этилган)**

Кўрсаткичлар	назорат, n = 67	ҲОС шакли		
		енгил, n = 66	ўрта оғирлик, n = 43	оғир, n = 20
<b>МЦ фолликуляр фазаси</b>				
Эстрадиол, пмоль/л	278,3; 230,0-327,5	275,7; 243,2-289,3	278,2; 191,0-313,3	287,0; 275,7-298,6
Прогестерон, нмоль/л	2,14; 1,65-2,83	2,35; 1,79-2,97	1,85; 1,34-3,42	2,24; 1,50-3,21
Э/П	127,9; 99,3-180,4	110,4; 79,6-154,1	120,5; 71,5-206,2	129,1; 85,6-184,3
<b>МЦ лютеин фазаси</b>				
Эстрадиол, пмоль/л	361,8; 322,7-401,6	483,6; 372,3-513,1*	597,2; 556,8-667,1*●	740,9; 657,2-866,7*●#
Прогестерон, нмоль/л	36,3; 34,1-41,1	38,4; 35,1-41,8	40,1; 37,0-42,6	38,4; 33,5-42,8
Э/П	9,73; 8,10-11,3	11,5; 9,99-13,9*	15,0; 13,1-17,2*	19,7; 17,0-21,5*

Эслатма: \* – <0,0001 назорат гуруҳи билан солиштиригандagi ишончлилик; ● – <0,0001 енгил даражага нисбатан ишончлилик; # – <0,0001 ҲОС ўртача даражасига нисбатан ишончлилик.

Ўз навбатида бу реакция электролитлар ва сув баланси ўзгаришларига сабаб бўлади ва ҲОС ташхисли аёлларда шиш ва вазн ошиши сифатида клиник намоён бўлади.

Кундалик сийдикда дофамин миқдори ва ҲОС оғирлик даражаси билан ҲЦ фазаси ўртасидаги муносабатларни ўрганиш кўрсатдики, ФФ да дофамин миқдори енгил кечадиган касалликда  $318,1 \pm 96,2$  мкг/кун ( $p = 0,78$ )ни, ЛФ да эса  $316,2 \pm 86,2$  мкг/кун ( $p = 0,93$ )ни ташкил қилди ва статистик сезилар фарқларга эга эмас ( $324,0 \pm 78,0$  ва  $318,0 \pm 90,2$  мкг/кун ҲЦ фазаларига боғлиқ равишда).

Шунга ўхшаш вазият ўрта оғирликдаги ҲОСда бўлиб, ФФ -  $302,9 \pm 76,9$  мкг/кун ( $p = 0,28$ ), ЛФ -  $293,6 \pm 37,3$  мкг/кун ( $p = 0,13$ ) бўлди. Минимал қийматлар оғир шакли ҲОСда аниқланган. Шундай қилиб, ФФ да қиймат –  $270,1 \pm 56,0$  мкг/кун ( $p=0,01$ ) ва ЛФда –  $248,4 \pm 52,7$  мкг/кун, ( $p=0,005$ ) бўлиб, ҲОСнинг назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирилганда сезиларли даражада фарқ қилади.

Бу дофамин миқдори энгил шаклдаги ҲОСга нисбатан паст, оғир шаклида ахамиятли паст эканини кўрсатади (ФФ –  $p=0,04$ ; ЛФ –  $p=0,001$ ). Дофамин миқдорини касалликнинг ўрта шаклида текширилганда у фақат ЛФ фазада ахамиятли фарқ қилди ( $p < 0.0001$ ).

Шундай қилиб, ҲЦ лутеин босқичида жараённинг оғирлашиши билан бирга сийдикда дофамин ажралиб чиқишининг пасайишини кўриш мумкин.

Аллопрегнанолон (АЛП) , иммунрегулятор (IL-6) ва яллиғланишга қарши (TNF $\alpha$ ) цитокинлар даражасини ўрганиб, таҳлил қилиш ҲОС билан оғриган аёлларда фолликуляр босқичида ўзгаришлар касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ эмас эканини ва назорат гуруҳидан фарқланмамлигини кўрсатди (2-жадвал).

## 2-жадвал

### Аллопрегнанолон ва цитокинлар миқдорининг ҲОС касаллиги оғирлик даражасига ва ҲЦ босқичига боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	назорат, n = 20	ҲОС шакли		
		енгил, n = 26	ўрта оғирлик, n = 26	оғир, n = 24
ҲЦ фолликуляр фазаси				
АЛП, ng/ml	3,74 $\pm$ 1,27	3,65 $\pm$ 1,56	3,70 $\pm$ 1,53	3,68 $\pm$ 1,65
IL-6, pg/ml	18,6 $\pm$ 3,70	19,1 $\pm$ 4,54	18,8 $\pm$ 6,42	18,9 $\pm$ 4,71
TNF $\alpha$ , pg/ml	21,8 $\pm$ 7,81	22,9 $\pm$ 7,33	22,3 $\pm$ 7,23	21,7 $\pm$ 4,88
ҲЦ лутеин фазаси				
АЛП, ng/ml	3,63 $\pm$ 1,49	3,55 $\pm$ 1,71*	2,53 $\pm$ 1,38*	1,74 $\pm$ 0,43*
IL-6, pg/ml	19,5 $\pm$ 8,17	27,7 $\pm$ 8,08*	28,3 $\pm$ 6,60*	32,5 $\pm$ 7,05*
TNF $\alpha$ , pg/ml	22,7 $\pm$ 6,52	28,3 $\pm$ 8,47*	30,4 $\pm$ 7,91*	33,2 $\pm$ 6,55*

Эслатма: \*– назорат гуруҳига нисбатан ишончли қийматлар ( $p < 0,05$ ).

Лутеал босқичида АЛПнинг миқдори фолликуляр босқичи ва назорат гуруҳи билан солиштирилганда статистик камайиши кузатилган. ҲОСнинг оғир шакли билан касалланган аёлларда АЛП фақат назорат гуруҳига нисбатан эмас, балки ҲОСнинг энгил шаклларида нисбатан ҳам паст эди. Цитокинларнинг миқдorigа келсак, биз фолликуляр босқичида назорат қийматларига нисбатан IL-6и TNF $\alpha$  ларнинг кўпайишини кузатдик. Бунда ҲОСнинг оғир даражасида цитокинлар миқдори юқори бўлди.

Олинган натижалар таҳлили ҲЦнинг ЛФсида умумий холестерин (УХ) миқдорининг ошиши ва бундай ўзгариш назорат гуруҳи ва ҲОСнинг ФФ гуруҳларига нисбатан сезиларли,  $p < 0,05$  эканлигини кўрсатди.

Қон триглитсеридлар (ТГ) миқдорининг тебранишлари аналогик бўлиб, назорат ва ФФга нисбатан ЛФда статистик сезиларли юқори бўлган.

Тадқиқотда, ҲЦнинг босқичидан қатъи назар, аёллар қонида ПЗЛП сезиларли даражада ўзгаришини кузатмадик. ҲОСда ҲЦ фолликуляр фазасида назорат қийматларга қараганда ошиши кўрилди. ҲОСда, ЛФда ПЗЛП ФФдаги қийматларга нисбатан ахамиятли юқори бўлди.

Инсулин даражаси назорат гуруҳи ва ҲОС ташхисли беморларда ҳайз цикли босқичига қараб фарқ қилди. Бироқ ҲОС ташхисли беморларда ҲЦнинг ЛФсида инсулин ФФ босқичга нисбатан анча юқори эди. Қондаги

глюкоза концентрацияси сезиларли ўзгаришга дучор бўлмайди, лекин НОМА индекси таҳлил қилинганда ХЦнинг ЛФсида унинг ўсиши кузатилиб, ўтқинчи инсулин резистентлик бу даврда ривожланишидан далолат беради.

Корреляцион таҳлил асосида ХОС оғирлик даражаси билан эстрадиол ( $r=0,71$ ;  $p<0,05$ ), Э/П нисбати ( $r=0,63$ ;  $p<0,05$ ) ва аллопрегнанолон ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ) миқдорлари ўртасида боғлиқлик топилди. Бунда минимал қийматлар энгил оғирликдаги ХОСда ва максимал қийматлар оғир кечишида кўрилди. Прогестерон ва тестостеронга келсак, бундай алоқадорлик топилмади. Бундан ташқари, мусбат корреляция эстрадиол ва альдостерон ( $r=0,49$ ;  $p=0,0001$ ), инсулин ( $r=0,33$ ;  $p=0,03$ ), НОМА ( $r=0,29$ ;  $p=0,002$ ) ўртасида топилди. Дофамин ( $r=-0,56$ ;  $p=0,004$ ) ва аллопрегнанолон билан ХОС оғирлик даражалари ўртасида тесқари корреляция ( $r=-0,37$ ;  $p=0,0002$ ) кўрилди.

Шунингдек, тўғри корреляцион боғ альдостерон ва инсулин ( $r=0,31$ ;  $p=0,008$ ), дофамин ва аллопрегнанолон ( $r=0,30$ ;  $p=0,004$ ), шунингдек, альдостерон ва аллопрегнанолон ўртасида ( $r=-0,34$ ;  $p=0,007$ ), дофамин ва инсулин ( $r=-0,34$ ;  $p=0,03$ ) ва НОМА ( $r=-0,29$ ;  $p=0,01$ ) ўртасида тесқари муносабат кўрилди (1- расм).

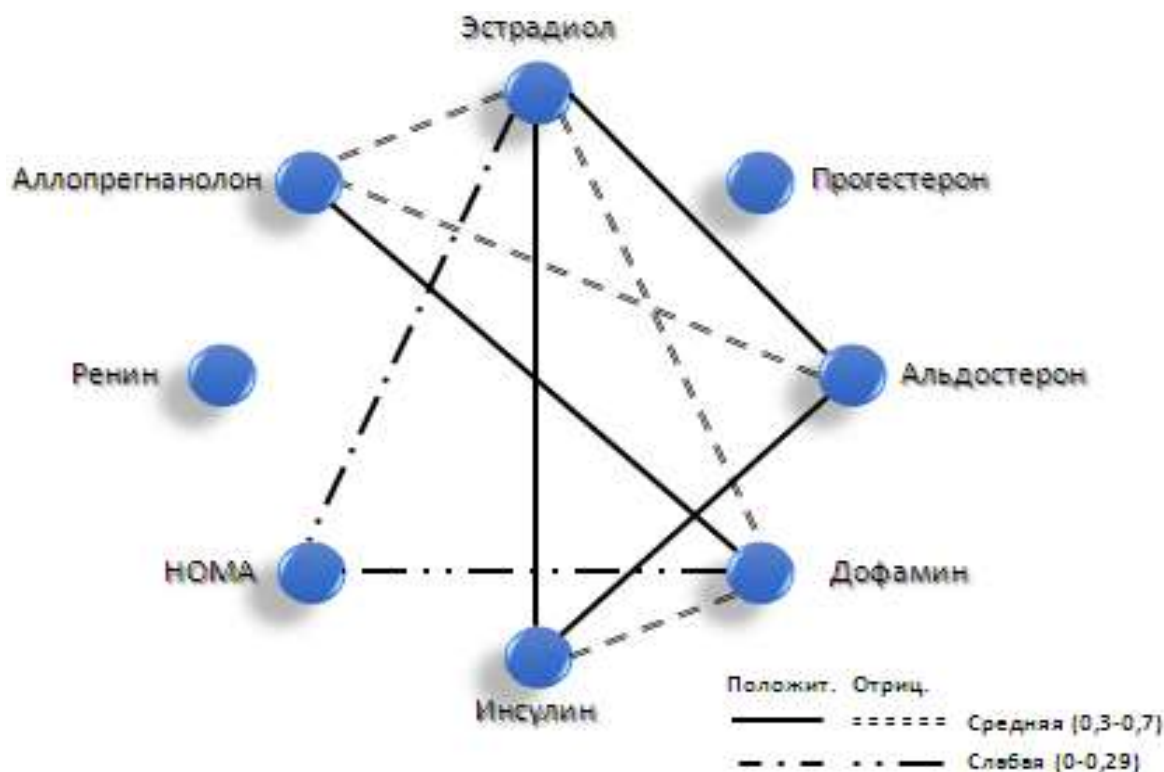
Замонавий тиббиётда бугунги кунда касалликлар хавфини комплекс равишда баҳолаш ва прогнозлашга эътибор берилаяпти. Математик моделлаштириш ёрдамида турли омиллар орасида ҳар бир омил касаллик ривожланишига қандай ҳисса қўшишини аниқлаш мумкин ёки патологик аҳволнинг триггер сабаби бўлиши мумкин омилни топса бўлади.

Тадқиқотнинг бу босқичининг мақсади ҳайз олди синдроми ривожланишига сабаб бўладиган хавф омилларининг интеграциялашган баҳолашини ўтказиш, шунингдек, профилактика чора-тадбирлари, даволаш ва ХОС билан касалланган аёлларни кузатиш тактикасини белгилаш учун юқори хавф гуруҳлари шаклланишини башоратловчи матрицани ишлаб чиқишдан иборат бўлди.

Прогностик матрица маълумотларига асосланиб, RR қиймати маълумотлари асосида биз омилларнинг ранг жойи ва этиологик улушини (etiological fraction – EF) аниқлашга уриндик.

Оғирлик индекси ва этиологик улуши юқори қийматли ХОСнинг энг муҳим хавф омиллари (деярли тўлиқ шартланганлик) стресс ( $RR=8,85$ ;  $EF=88,7\%$ ) ва ТВИ  $>25$  кг/м<sup>2</sup> ( $RR=8,47$ ;  $EF=88,19\%$ ) бўлиб чиқди. RR ва EF ни аниқлашдан кўриндики, деярли тўлиқ шартловчи омилларга ёшнинг 30 дан ортиқ бўлиши ( $RR=6,08$ ;  $EF=83,55\%$ ) ва эстрадиол миқдори  $> 75$ перцентил ( $>474,1$  нг/мл;  $RR=5,63$ ;  $EF=82,22\%$ ) бўлиши аниқланди.

Кейинги блок – касалликни жуда юқори шартловчи омиллар гуруҳини қуйидагилар ташкил қилади: эстрадиол/прогестероннинг нисбати  $> 75$ перцентил ( $>12,3$ ;  $RR=4,38$ ;  $EF=77,15\%$ ), аллопрегнанолон миқдори  $<25$ перцентил ( $<2,5$  нг/мл;  $RR=4,22$ ;  $EF=76,32\%$ ), ХОСга ирсий мойиллик ( $RR=3,34$ ;  $EF=70,06\%$ ), анамнезида кўп туғруқ (5 ва ундан зиёд) ( $RR=3,25$ ;  $EF=69,22\%$ ), жинсий қониқмаслик ( $RR=3,09$ ;  $EF=67,60\%$ ) ва инсулин миқдори  $>75$ перцентили ( $>14,56$ МЕКД/мл;  $RR=3,06$ ;  $EF=67,32\%$ ).



1-расм. Гормонларнинг корреляцион ўзаро боғлиқлиги.

Юқори даражада шартловчилар гуруҳига қуйидаги омиллар кирди: НОМА мавжудлиги ( $>3,24$ ;  $RR=2,64$ ;  $EF=62,06\%$ ); дофамин ( $>322,5$  пг/мл;  $RR=2,38$ ;  $EF=58,04\%$ ) ва кортизол миқдори ( $>353,0$ ;  $RR=2,29$ ;  $EF=56,26\%$ )  $>75$ перцентили ва олий маълумотнинг борлиги ( $RR=2,16$ ;  $EF=53,65\%$ ).

Ишсизлик ёки қисман иш вақтида банд бўлиш ( $RR=1,99$ ;  $EF=49,63\%$ ), анамнезида гинекологик касалликларнинг бўлиши ( $RR=1,65$ ;  $EF=39,55\%$ ), ТТГ  $<25$  перцентили ( $<1,81$  мМЕ/л;  $RR=1,54$ ;  $EF=35,17\%$ ) ва салбий психологик микроиклим ( $RR=1,53$ ;  $EF=34,63\%$ ) ҲОСни ривожлантириш учун мўътадил шартловчи хавф омиллари гуруҳи ҳисобланди.

Кичик даража шартловчи омиллар гуруҳига: прогестерон даражасини  $<25$  перцентили ( $<33,35$  нмоль/л;  $RR=1,41$ ;  $EF=29,28\%$ ), жинсий йўл билан юқадиган касалликлар ( $PP = 1,38$ ;  $EF = 27,73\%$ ), ўсмирликда юқори инфекция индекси ( $PP = 1,34$ ;  $EF = 25,31\%$ ), тестостерон  $> 75$  фоиз ( $<2,73$  нмол / л;  $PP = 1,26$ ;  $EF = 20,4\%$ ) киради.

Диссертациянинг «ҲОСли аёлларни таркибида дроспиренон бўлган КОКлар билан даволаш» деб номланган тўртинчи бобида таркибида 20 мкг этинилэстрадиол ва 3 мг дроспиренон бўлган эстроген-гестаген препаратининг ҲОС аломатларига ва ҲОС билан оғриган аёлларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга, хавотир ва депрессияга таъсири ўрганилган.

Бу босқичнинг мақсади 20 мкг этинилэстрадиол ва 3 мг дроспиренон (ЭД) ўз ичига олган 24/4 режимида қабул қилинадиган (24 кун ичиш ва 4 кун дам олиш) комбинацияланган препаратнинг самарадорлигини баҳолашдан иборат бўлди. ҲОСнинг оғир шаклларида 72/4 режимида (72 кун фаол моддага эга бўлган таблетка ва 4 кун – плацебо) ДЭ препарати ва селектив

серотонинни қайта юклаш ингибиторларини (СКБСИ) қўллаш буюрилди. Бундан ташқари, барча аёлларга ҳаёт тарзини ўзгартириш, парҳез-терапияси, мунтазам жисмоний машғулотлар, физиотерапия, массаж; масталгия ва мастодиния кузатилган аёлларга мастодинон 30 томчидан бир кунда 2 марта ёки 1 таблеткадан бир кунда 2 марта 6 ҳайз цикли давомида; 3 ҳайз цикли давомида цитрат магний витамин В<sub>6</sub> комплексидан 1 таблеткадан кунига 3 марта қабул қилиш тавсия қилинди.

Даволашнинг самарадорлиги уч марта: 3-, 6- ва 12-ойдан кейин баҳоланди. Иштирок этган аёллар сони жами 146 нафар бўлди.

Сўровда қатнашган аёллар ҳайздан олдин ҲОСнинг 2-3 белгисидан шикоят қилишган. Энг кенг тарқалган белгилари: кўкрак оғриғи ва шиши (84,9%), асабийлик (71,9%), паришонхотирлик (65,1%), уйқучанлик (64,4%), йиғлоқилик (62,3%). Камроқ кузатиладиган белгилар: тушкунлик (56,2%), иштаҳа ўзгариши (52,1%) ва чарчоқ (50,7%) кабилар.

Ўтказиладиган даволаш фонидан ҲОСнинг асосий аломатларининг камайиши кузатилди. Шундай қилиб 3 ойдан кейин сезиларли даражада асабийлашиш (ОШ 0,49; 95% ИИ 0,30-0,79;  $p=0,005$ ), йиғлоқилик (ОШ 0,56; 95% ИИ 0,35-0,89;  $p=0,02$ ), паришонхотирлик (ОШ 0,57; 95% ИИ 0,35-0,91;  $p=0,02$ ), чарчаш (ОШ 0,35; 95% ИИ 0,21-0,57;  $p<0,00001$ ) каби белгилар камайди, шунингдек, жисмоний касаллик аломатлари бор аёлларнинг сони ҳам камайди (ОШ 0,37; 95% ИИ 0,21-0,66;  $p=0,001$ ).

Даволаш 6–12 ой ичида ҲОСнинг психологик намоён бўлиш интенсивлигининг камайиши ҳам содир бўлди.

Ҳайз олди аломатларининг борлиги ва яққоллигини баҳолаш учун визуал аналог умумий соғлиқни баҳолаш шкаласи қўлланилди.

ДЕ қабул қилишдан олдин аёлларнинг ярмидан кўпи (53,4%) умумий саломатлиги ҳолатини қониқарсиз деб баҳолаш эди (ўрта бал –  $25,6 \pm 13,4$ ). 3 ойдан сўнг ҳеч бир аёл ўз саломатлигини қониқарсиз деб баҳоламади, аҳамиятли катта қисми (60,3%) қониқарли ва яхши (34,2%), деб баҳолашди, 8 нафар (5,5%) аёл аъло деб баҳо берди (ўрта бал -  $47,7 \pm 12,9$ ).

6-ой охирида даволанганларнинг ярмидан кўпи (57,2%) ўз аҳволини яхши деб, чорагидан ортиқроғи (29,0%) аъло ва фақатгина 13,8%и қониқарли деб баҳолади (ўртача балл -  $59,7 \pm 13,5$ ). 12 ойдан сўнг саломатлигини аъло ва яхши деб билганлар сони деярли тенглашди (ўрта балл -  $67,0 \pm 13,5$ ).

Шундай қилиб, беморларнинг ярмидан кўпроғида ЭД 24/4 режимини қўллаш натижасида уларнинг умумий ҳис қилиши муҳим даражада яхшиланди.

Оғриқ даражаси рақамли рейтинг визуал-аналог шкала ёрдамида баҳоланди.

Терапия бошлангунича қаттиқ оғриқни 12,3% аёл, мўътадил оғриқни 31,5% ва кучсиз оғриқни аёлларнинг ярмидан кўпи (56,2%) (ўрта балл  $25,6 \pm 13,4$ ) ҳис қилган. Даволашнинг 3-ойидан сўнг чоракдан ортиқ аёллар (28,8%) оғриқ йўқлигини маълум қилишди, ярмида эса (48,6%) у заиф сезилиши маълум бўлди. Аёлларнинг 22,6%и ўртача оғриқ ҳис қилган.

Даволашнинг 6-ойидан кейин беморларнинг ярмидан кўпи (55,1%) оғриқ йўқлигини таъкидлашди, деярли ярми енгил оғриқ ҳис қилишган ва фақат 6 нафар аёл ўртача оғриқни таъкидлади.

12-ойдан сўнг аёлларнинг салоҳиятли сони (86,3%) оғриқни ҳис қилишмаган.

Бошланишида ўртача хавотирлик ( $7,3 \pm 1,5$ ) ва депрессия ( $7,5 \pm 1,8$ ) баллари нормал қийматлардан бир оз юқори эди. Субклиник намоён бўлган хавотирлик/тушкунлик, мос равишда, 54,1% ва 55,5% ҳолларни ташкил этди. Клиник хавотирлик/тушкунлик ҳеч бир аёлда кузатилмаган.

Даволашнинг 3-ойидан кейин субклиник хавотир 47,3% гача (ОШ 0,76; 95% ИИ 0,48-1,20;  $p=0,29$ ) ва депрессия 43,8% гача пасайган (ОШ 0,63; 95% ИИ 0,40-0,99;  $p=0,06$ ).

Шунингдек, ЭД билан даволашнинг 6-ойидан сўнг субклиник хавотирлик сезиларли камайиб 47,3% гача (ОШ 0,10; 95% ИИ 0,01-0,19;  $p<0,000$ ) ва депрессия 43,8% гача (ОШ 0,63; 95% ИИ 0,40-0,99;  $p=0,06$ ) тушган.

Даволашнинг 12 ойидан сўнг хавотирлик/депрессиянинг якка ҳолатлари қолиб, улар, мос равишда, 3,2% ва 2,4% ни ташкил этди.

ҲОС билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифати таҳлили натижасида биз даволашдан олдин ҳаёт сифати сезиларли даражада пастлигини аниқладик.

Жисмоний соғлиқ компонентларининг таҳлили шуни кўрсатдики, ҲОС турли хилдаги жисмоний вазифаларни бажаришга (назорат гуруҳига нисбатан жисмоний фаолиятни (ЖФ) 25,8% га камайтирган, кундалик роль функциясига (роль функцияси жисмоний аҳволга боғлиқ равишда 30,8% га камайган эди) сезиларли таъсир қилар экан. Бу паст кўрсаткичлар ҲОСнинг кундалик ҳаётда аёлларни чеклаб қўйиши, уларнинг жисмоний фаоллигини тушириб, уйда ва ундан ташқарида маълум бир ишларни бажара олмаслигига олиб келади.

Бундан ташқари ҲОС белгилари кундалик фаолиятга таъсир этади. Бу ўз навбатида, уларнинг саломатлигини субъектив баҳолашнинг пасайишига сабаб бўлган (умумий саломатлик ҳолати 39,2% га камайган).

Ҳаёт сифатини 6 ойидан сўнг баҳолашда энг муҳим яхшиланиш рол функциясининг тикланиши кўринишида (27,7% га), жисмоний функциянинг (29,1%га) ва умумий саломатликнинг (21,5% га ) яхшиланиши кўринди. ВР кўрсаткичи яхшиланса-да (16,6% га), лекин у сезиларли эмаслиги аниқланди.

12-ойдан сўнг ҳаёт сифатининг, барча жисмоний саломатлик компонентларининг яхшиланиши ва уларнинг назорат кўрсаткичларига яқинлашишини кузатдик.

Даволашгача бўлган даврда ҲОС билан касалланган аёллардаги саломатликнинг руҳий компонентлари таҳлил қилинганда, куч ва ғайратни ҳис этиш билан намоён бўладиган ҳаётий фаоллик кўрсаткичининг пасайиши кузатилди (VT на 26,1%).

Ҳиссий-роль (RE) фаолиятининг паст даражаси кўрсаткичи (клиник назорати билан солиштирганда 31,6% кам) уларда муҳим муаммолар борлиги ҳақида далолат беради (уларнинг саломатлиги ҳақида ташвиш, кайфият

пасайиши), бу эса ўз навбатида кундалик фаолиятига ва роль фаолиятига салбий таъсир қилади.

Бундан ташқари ҲОС ташхисли аёлларда ижтимоий кўринишдаги чекловлар мавжуд (ижтимоий фаолият SF нинг 22,9% га пасайиши), ҳолбуки, бундай чекланишлар асабийлик, жанжалкашлик, йиғлоқилик, руҳий тушкунлик ва хавотирланиш белгилари сифатида мавжуд бўлиб, улар оила, дўстлар билан мулоқотга чеклашлар қўяди. Шу асосда руҳий саломатлик компонентининг 19,5% га камайиши кузатилди.

Даволашнинг 6-ойидан сўнг ҳаёт сифати психологик компонентларининг барча кўрсаткичлари даволашдан олдингига нисбатан ошди, таққослаш гуруҳи қийматларига яқинлашди.

ҲОС билан оғриган аёлларда жисмоний (33,7%), шунингдек, умумий психологик (24,7%) компонентлари кўрсаткичларининг пасайиши ҳисобига ҳаёт сифатининг пасайиши кузатилади. ЭД билан терапия фонида умуман ҳаёт сифати ва унинг алоҳида жисмоний ва руҳий компонентларининг яхшиланиши кузатилган.

Интеграл факторларни баҳолаш асосида ҲОСнинг оғирлик маркерлари Э/П нисбати ва АЛП миқдори эканлиги топилди. Олинган натижаларни ЖССТ ва АСОГ тамойиллари билан солиштирилганда ҲОСнинг енгил кўринишларига (1-гуруҳ) Э/П < 8,24; АЛП > 3,5 ng/ml; ўрта оғирликдагига (2-гуруҳ) Э/П 8,24-12,3; АЛП 3,5-2,5 ng/ml; оғир кўринишдагига эса (3-гуруҳ) Э/П > 12,3; АЛП < 2,5 ng/ml қийматлар тўғри келди.

### 3- жадвал

#### ҲОС ташхисли аёлларни даволаш давомида Э/П нисбати ва гормонал кўрсаткичлар

Кўрсаткич	Эстрадиол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Альдостерон, пг/мл	Э/П	АЛП, нг/мл
Э/П < 8,24; АЛП > 3,5, n=29	368,4±116,9	46,0±10,5	146,4±30,5	8,05±1,90	3,75±1,88
Э/П 8,24-12,3; АЛП 3,5-2,5, n=25	559,0±86,8	49,3±10,1	167,7±51,2	11,6±2,10	2,85±1,58
Э/П > 12,3; АЛП < 2,5; n=22	687,8±117,6	49,7±14,2	174,7±61,6	14,9±4,8	1,47±0,44
<b>6 ой</b>					
Э/П < 8,24; АЛП > 3,5, n=29	326,6±99,9	41,9±7,70	136,7±27,5	7,90±2,1	4,06±1,74
Э/П 8,24-12,3; АЛП 3,5-2,5, n=25	471,0±99,8	47,2±11,0	155,3±41,0	10,2±2,0	3,14±1,58
Э/П > 12,3; АЛП < 2,5; n=22	628,8±98,4	47,6±14,0	164,3±50,7	13,8±2,9	1,68±0,39
<b>12 ой</b>					
Э/П < 8,24; АЛП > 3,5; n=46	263,8±68,4*	41,4±6,59	124,5±19,5	6,42±1,48	4,94±1,60
Э/П 8,24-12,3; АЛП 3,5-2,5; n=22	330,2±113,8*	39,1±6,11	141,3±29,2	8,41±2,45	3,37±1,13
Э/П > 12,3; АЛП < 2,5; n=8	491,7±98,9*	37,8±4,30	149,4±25,2	13,1±2,63	2,20±0,87

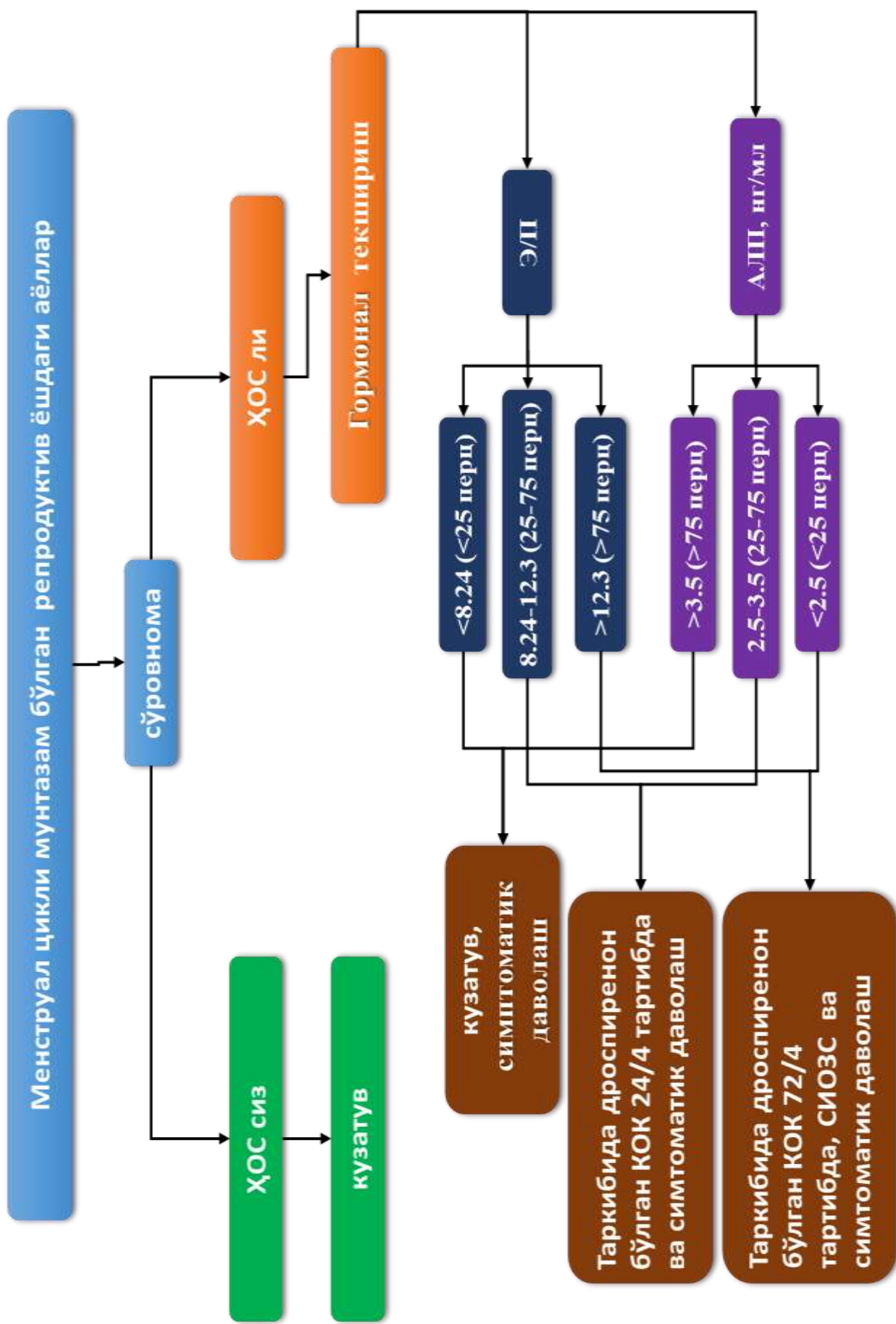


ҲОСнинг оғирлигини белгиловчи маълум бир маркерлар бўйича тақсимланган гуруҳларда гормонал кўрсаткичларнинг динамикаси 3- жадвалда келтирилган.

Ўтказилган тадқиқотлар ҳамма гуруҳда эстрадиол, альдостерон ва Э/П нисбати кўрсаткичларининг пасайиши ва, аксинча, альдопрегнанолоннинг ортишини кўрсатади. Прогестерон миқдори ўзгармай қолди. Бу кўрсаткичларнинг сезиларли ўзгаришлари даволашнинг 12-ойидан сўнг қуйидагича кузатилди: тегишли равишда 1-чи, 2-чи ва 3-чи гуруҳларда эстрадиол миқдори 28,4%, 40,9% ва 28,5% га, альдостерон 15,0%, 15,7% ва 14,5% га, Э/П нисбати 20,2%, 27,5% ва 12,1% га тенг. Бунда аллопрегнанолон миқдори 31,7%, 18,2% ва 49,7% га ортди (3-жадвал). Шунини таъкидлаш лозимки, даволашгача 29 нафар (38,2%) аёл енгил ҲОС гуруҳини, 25 нафар (32,9%) ўрта оғирликдаги ва 22 нафар (28,9%) аёл оғир касаллик гуруҳларини ташкил қилди. Даволашнинг охирига келиб, ҲОСнинг симптомлари 42 нафар (55,3%) аёлда топилмади. ҲОСнинг енгил кўринишлари 4 нафар (5,3%) аёлда, ўрта оғирликдагиси 22 нафар (28,9%) аёлда ва оғир кўриниши 8 нафар (10,5%) аёлда кўрилган.

Шундай қилиб, олинган натижалар таркибида 3 мг дроспиренон ва 20 мкг этинилэстрадиола (ДЭ) бўлган комбинацияланган препаратни 24/4 тартибда берилганда (24 кун қабул қилиб, 4 кун танаффус қилиш) ҲОСни даволаш самарали эканлигини кўрсатди. Шу нарса маълум бўлдики, терапиянинг 3-ойидан умумий аҳвол яхшиланиб, хавотирланиш ва тушкунлик фониди асабийлик, йиғлоқилик, паришонхотирлик, чарчоқ ҳисси ва кўкрак безларидаги оғриқлар каби аломатлари бор аёллар сони камайган, бу эса ўз навбатида, ҲОС бор аёлларнинг ҳаёт сифати аҳамиятли яхшиланишига кўмаклашган.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида биз бу патологияни ташхислаш ва даволаш алгоритмини таклиф этамиз (2 расм).



2-расм. ҲОСни ташхислаш ва даволаш алгоритми.

## ХУЛОСА

1. Тошкент шаҳрида яшовчи 1976 нафар хайз цикли мунтазам фертил ёшдаги аёлларни сўров қилиш асосида ўтказилган скрининг тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ҲОС частотаси 88% ни ташкил қилади. Шулардан, енгил шакли 81,8% аёлларда; ўрта оғирликдаги шакли 13,3% аёлларда ва оғир шакли сўров қилинган аёлларнинг 4,9% ида топилди.

2. ҲОС ривожланишида катта аҳамиятли индекс ва этилогик улуши билан предиктор бўлиб ўтказилган стресс ( $RR=8,85$ ;  $EF=88,7\%$ ) ва ТВИ  $>25$   $кг/м^2$  ( $RR=8,47$ ;  $EF=88,19\%$ ) ҳамда эстрадиол миқдори ( $>474,1$   $нг/мл$ ;  $RR=5,63$ ;  $EF=82,22\%$ ), эстрадиол/прогестерон нисбати ( $>12,3$ ;  $RR=4,38$ ;  $EF=77,15\%$ ), аллопрегнанолон миқдори ( $<2,5$   $нг/мл$ ;  $RR=4,22$ ;  $EF=76,32\%$ ), ҲОСга ирсий мойиллик ( $RR=3,34$ ;  $EF=70,06\%$ ), анамнезда тез-тез туғиш (5 ва ундан ортиқ;  $RR=3,25$ ;  $EF=69,22\%$ ), жинсий қоникмаганлик ( $RR=3,09$ ;  $EF=67,60\%$ ) ва инсулин миқдорлари ( $>14,56$   $МЕКД/мл$ ;  $RR=3,06$ ;  $EF=67,32\%$ ) ҳисобланади. ҲОСнинг частотаси ва оғирлиги ёш билан корреляция қилинди, бунда энг оғир шакллари 30 ёшдан катта аёлларда учради ( $RR=6,08$ ;  $EF=83,55\%$ ).

3. ҲОСнинг патогенезида хайз циклининг лютеин фазасида сарик тананинг фаоллиги ошиши билан кузатиладиган эстроген-прогестерон нисбатининг ошиши роль ўйнайди. Эстрадиолнинг прогестеронга бўлган нисбати билан ҲОСнинг оғирлик даражаси орасида боғлиқлик топилди.

4. Ренин-ангиотензин-альдостерон тизими фаоллигининг кучайиши ва аллопрегнанолон кўрсаткичи ўртасида ҲОСнинг оғирлик даражасига боғлиқ равишда тескари корреляцион боғлиқлик борлиги кўрсатилди.

5. ҲОСнинг диагностик ва оғирлик даражаси маркерлари бўлиб қуйидагилар хизмат қилади: ҲОСнинг енгил даражасида эстрадиол-прогестерон нисбати  $<25$  перцентил ( $<8,24$ ) ва аллопрегнанолон миқдори  $>75$  перцентил ( $>3,5$   $нг/мл$ ); ҲОСнинг ўрта даражасида эстрадиол-прогестерон нисбати ва аллопрегнанолон миқдори 25–75 перцентил атрофида бўлиб, тегишли равишда 8,24–12,3 ва 3,5–2,5  $нг/мл$  ни ташкил этди; ҲОСнинг оғир даражасида эстрадиол-прогестерон нисбати  $>75$  перцентил ( $>12,3$ ) ва аллопрегнанолон миқдори  $<25$  перцентилни ( $<2,5$   $нг/мл$ ) ни ташкил этди.

6. ҲОС билан оғирган беморларни эстрадиол-прогестерон индекси ва аллопрегнанолон миқдорларига боғлиқ равишда даволаш ўз ичига қуйидагиларни олиши керак: Э/П  $<25$  перцентил ( $<8,24$ ) ва АЛП  $>75$  перцентил ( $>3,5$   $нг/мл$ ) бўлганда ҳаёт тарзини ўзгартириш, мунтазам жисмоний машғулотлар, диетотерапия, физиотерапия, массаж, мастодинон, витамин В<sub>6</sub> билан комплексида магний цитрат каби симптоматик терапия тавсия этилади; Э/П 25–75 перцентил (8,24–12,3) ва АЛП 25–75 перцентил (3,5–2,5  $нг/мл$ ) бўлганда симптоматик терапияга стандарт режим 24/4да бериладиган ва таркибида дроспиренон бор КОК қўшилади; Э/П  $>75$  перцентил ( $>12,3$ ) ва АЛП  $<25$  перцентил ( $<2,5$   $нг/мл$ ) бўлганда симптоматик терапияга таркибида дроспиренон бўлган КОК узайтирилган тартибда 72/4 ва

хайз циклининг лютеин фазасида СҚБСИ (Серотониннинг қайта боғани-  
шининг селектив ингибиторлари) тавсия этилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

**ХОДЖАЕВА НОДИРА ВАХИДОВНА**

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО  
СИНДРОМА**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТАШКЕНТ – 2018**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете министров Республики Узбекистан за № B2017.2.PhD/Tib192.**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:** **Хайдарова Феруза Алимовна**  
доктор медицинский наук

**Официальные оппоненты:** **Халимова Замира Юсуповна**  
доктор медицинских наук

**Аюпова Фарида Мирзаевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Ташкентский институт усовершенствования врачей**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фаробий – 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби – 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года)

**А.Г.Гадаев**

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

**Б.Х.Шагазатова**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

**С.И.Исмаилов**

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Вопросы сохранения репродуктивного здоровья и защиты репродуктивных прав становятся всё более актуальными в мире. По определению ООН предменструальный синдром (ПМС) – это заболевание, которое охватывает и социальные, и личностные, и медицинские аспекты женского здоровья, влияет на качество жизни, затрагивает женщин трудоспособного возраста и является предвестником тяжелых климактерических нарушений. В мире, среди населения индустриально развитых стран, ПМС встречается у 3-13,2% женщин репродуктивного возраста. Его легкие формы встречаются у 20-80% женщин<sup>1</sup>.

Заболевания женщин репродуктивного возраста, в том числе ПМС, в связи с тяжелым клиническим течением и снижением качества жизни больных, превратились в значимую медицинскую проблему в мире. В этом процессе участвуют эндокринная и нервная системы, особенно роль вегетативной нервной системы в метаболизме биологически активных веществ; эндогенные и экзогенные факторы, в том числе генетические факторы, болезни эндокринных органов, экологические и смешанные факторы. Недостаточной степенью изученности воздействия и роли этих факторов определяется актуальность проблемы ПМС. Определение роли гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и центральной нервной системы в данной патологии стало важным направлением научных исследований по усовершенствованию ранней диагностики, применению современных методов лечения и мер профилактики ПМС.

В Республике Узбекистан проводятся широкомасштабные, целенаправленные, коренные преобразования системы здравоохранения и достигнуты определенные положительные результаты по качественному медицинскому обслуживанию населения. В результате проведенных мероприятий достигнуты весомые результаты по укреплению здоровья матери и ребенка, в частности, все женщины репродуктивного возраста находятся под диспансерным наблюдением. Несмотря на это, в системе здравоохранения имеется ряд проблем. В их число входит выявление экстрагенитальных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, также актуальным является раннее выявление, лечение и профилактика тяжелого климактерического синдрома и заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин с ПМС. В Стратегии действий, направленной на развитие Республики Узбекистан на 2017-2021 годы,<sup>2</sup> отмечено, что «... необходимо укреплять здоровье семьи, защищать материнство и детство, расширить качественное медицинское обеспечение матерей и детей, оказывать им

---

<sup>1</sup> de Bartolomeis A., Buonaguro E., Iasevoli F. Serotonin-glutamate and serotonin-dopamine reciprocal interactions as putative molecular targets for novel antipsychotic treatments: from receptor heterodimers to postsynaptic scaffolding and effector proteins // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – Vol. 225 (1). – P. 1-19; Halbreich U. Women's reproductive related disorders (RRDs) // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 122 (1-2). – P. 10-13.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 07 февраля 2017 г.

специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь, применять комплекс мер по уменьшению смертности новорожденных и детей». Исходя из этого, важно укреплять здоровье населения, уменьшать влияние факторов риска развития и увеличения распространенности ПМС у женщин репродуктивного возраста и предупреждать осложнения, связанные с изменениями в системе гипоталамус-гипофиз-яичник.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 07 февраля 2017 г., и в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 г., № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» на 2017-2021 годы от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Актуальность проблемы предменструального синдрома связана с разноречивостью данных о распространенности, особенностях клинического проявления, факторах риска заболевания. В ряде исследований (Аганезова Н.В., 2011; Макарова И.И., 2007; Imai A., 2015) отмечается, что тяжелые формы ПМС приводящих к временной потере трудоспособности, встречаются у 3–13,2% женщин репродуктивного возраста. Более легкие проявления заболевания наблюдаются у 95% женщин (de Bartolomeis A., 2013; Halbreich U., 2010).

Значительная часть исследований по распространенности ПМС проведена в Америке, Австралии и Европе. Существует всего несколько исследований по распространению ПМС среди азиатских стран, причем эти исследования были проведены среди студентов, медсестер или пациентов клиник. Эти исследования невозможно сравнить с исследованиями, проведенными на Западе, т.к. были использованы не сопоставимые вычисления, методы и критерии (Acikgoz A., 2017). Необходимо отметить, что ряд западных исследователей считают, что ПМС является прерогативой женщин Запада, хотя исследования, проведенные в 3-х азиатских странах (Гонк-Конг, Пакистан, Таиланд) показали, что частота ПМС среди азиатских женщин аналогична частоте ПМС в Европе и Латинской Америке (Ryu A., 2015; Sievert L., 2013).

Разнообразие клинических проявлений ПМС свидетельствует о вовлечении в патологический процесс центральных гипоталамических структур, ответственных за регуляцию всех обменных процессов, а также поведенческих реакций. В связи с этим в настоящее время большое внимание



в патогенезе ПМС уделяется нарушениям обмена нейромедиаторов и связанных с ними периферических нейроэндокринных процессов (Weitemier A., 2017). ПМС страдают женщины репродуктивного возраста, однако нередко его проявления отмечаются сразу с наступлением менархе и иногда усугубляются в пременопаузе (Белокриницкая Т.Е., 2012; Ткаченко Л.В., 2016; Cheng H., 2011; Pinar G., 2011).

Патогенетическая терапия должна сочетать мероприятия, направленные на наиболее выраженные проявления нарушений в гипоталамусе. Учитывая ведущую роль гормональных нарушений в развитии этого симптомокомплекса, для его лечения применяют различные гормональные препараты. Целью такого лечения являются блокада овуляции и снятие циклических колебаний уровней половых стероидов (Гависова А.А., 2014).

В связи с этим изучение клинико-эпидемиологических, гормональных и биохимических аспектов ПМС в республике Узбекистан, а также влияния ПМС на психо-эмоциональное состояние и качество жизни женщин является актуальной, и, с точки зрения практической значимости, важной проблемой на сегодняшний день.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнено диссертационное исследование.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами научно-исследовательских работ Республиканского Специализированного Научно-Практического Центра Эндокринологии по теме «Репродуктивная эндокринология».

**Целью исследования** является оптимизация методов диагностики, дифференцированного подхода к лечению и профилактике ПМС на основе изучения метаболических, гормональных и биохимических аспектов патогенеза предменструального синдрома, а также оценке факторов риска развития патологии.

**Задачи исследования:**

определение частоты встречаемости ПМС среди женщин фертильного возраста города Ташкента с наиболее значимыми факторами риска;

разработать метод прогнозирования ПМС с учетом вклада наиболее значимых факторов риска развития заболевания;

уточнить патогенетическую связь заболевания с нарушением гипоталамо-гипофизарно-овариальной оси и обмена метаболитов прогестерона;

выявить роль метаболитов прогестерона, эстрадиол-прогестеронового соотношения как маркеров диагностики предменструального синдрома различной степени тяжести;

изучение качества жизни и психоэмоционального статуса женщин фертильного возраста с ПМС на фоне применения комбинированного эстроген-гестагенного препарата, содержащего дроспиренон;

разработать оптимальный алгоритм диагностики, лечения и профилактики ПМС.

**Объектом исследования** являются 1976 женщин репродуктивного возраста от 18 до 45 лет с регулярным менструальным циклом.

**Предмет исследования** клинико-анамнестическая, гормональная, метаболическая и психологическая характеристика женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом.

**Методы исследований.** В диссертации применены клинико-биохимические, гормональные методы исследования, психологические тесты, а также инструментальные методы обследования и статистические методики.

**Научная новизна исследования:**

рассчитаны относительные риски развития ПМС и разработана прогностическая матрица с учетом этиологической доли отдельно взятого фактора;

проведена оценка значимости эстроген-прогестеронового соотношения в степени тяжести ПМС и прогноза терапии;

показана патогенетическая роль метаболита прогестерона (аллопрегнанолон) в развитии и тяжести ПМС, а также определены критерии подбора терапии в зависимости от минимальных и максимальных значений данного метаболита;

проведена оценка эффективности стандартного и продленного режима гормональной терапии ПМС.

**Практическая результаты исследования** заключается в следующем:

изучена частота встречаемости ПМС среди женщин фертильного возраста с регулярным менструальным циклом;

разработан и внедрен в практику алгоритм обследования женщин фертильного возраста включающий общеклинические, гормональные методы исследования;

разработан комплекс диагностических тестов, позволяющих оценить степень тяжести предменструального синдрома и прогнозировать эффективность лечения;

показана система диспансеризации женщин предусматривающая выделение женщин групп «повышенного» риска развития ПМС.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается результатами объективных клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования; точность полученных результатов статистических методов исследования и заключения основаны на сравнительном опыте международных и регионарных исследований.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в определении диагностических маркеров предменструального синдрома на основании интегральной оценки факторов риска его развития. Рассчитаны референсные значения эстрадиола, эстрадиол-прогестеронового соотношения и аллопрегнанолон у женщин фертильного возраста с ПМС, на основании которых разработаны критерии подбора терапии предменструального синдрома.

Практическая значимость работы заключается в возможности

использования полученных результатов при разработке предложений и рекомендаций по совершенствованию имеющихся методов первичной профилактики, диагностики и лечения предменструального синдрома, а также с учетом данных рекомендаций повышение эффективности лечения, улучшение качества жизни, общего самочувствия этих женщин.

#### **Внедрение результатов исследования.**

На основе полученных научных результатов по совершенствованию диагностики и лечения предменструального синдрома для улучшения состояния здоровья, лечения и проведения ранних профилактических мероприятий предменструального синдрома тяжелой степени созданы Методические рекомендации: «Оптимизация методов диагностики и лечения предменструального синдрома», которые внедрены в практическое здравоохранение (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/49 от 10 ноября 2017 г.). Данные методические рекомендации позволяют на ранних этапах диагностировать предменструальный синдром у женщин фертильного возраста, проводить профилактику его осложнений у женщин позднего репродуктивного периода, а также назначить патогенетически подобранную терапию.

Результаты исследований по совершенствованию диагностических и прогностических критериев предменструального синдрома внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в Республиканский Специализированный Научно-Практический Центр Акушерства и Гинекологии и Самаркандский Областной Эндокринологический Диспансер (заклучение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/49 от 10 ноября 2017 г.). Внедрение результатов исследования позволило значительно улучшить диагностику и прогноз развития предменструального синдрома.

**Апробация результатов исследования.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ института эндокринологии республики узбекистан. Материалы диссертационной работы представлены и доложены на Республиканской научной конференции молодых ученых (Ташкент 2008, 2009, 2010), на Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы эндокринологии» (Джизак, 2009; Ташкент 2010, 2012, 2013, 2014, 2016), на Международной конференции «Актуальные проблемы медицины» (Баку 2013, 2016), на IV международном конгрессе «Гинекологическая эндокринология» (Флоренция, 2014).

**Публикации результатов исследования.** По результатам работы опубликовано 23 научные работы, в том числе 6 журнальных статей в республиканских и зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных результатов докторских диссертаций, из них 4 статьи в республике, 2- в зарубежных журналах.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 107 страницах машинописи и состоит из введения, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, приводятся научная новизна и практическая значимость результатов, а также сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

В первой главе «Современный взгляд на предменструальный синдром у женщин репродуктивного возраста» приводится обзор литературы. В ней проанализированы современные данные об этиопатогенезе ПМС, факторах риска его развития, участие гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе ПМС, об участии различных гормональных, биохимических аспектов, их взаимосвязи, а также современные подходы к терапии предменструального синдрома.

Во второй главе диссертации «Клиническая характеристика женщин с предменструальным синдромом и методы исследования» содержится характеристика включенных в исследование больных и использованных методик, а также статистических методов, с помощью которых проводилась оценка полученных результатов. В соответствии с поставленной целью и задачами данное исследование было проведено в 3 этапа.

Первый этап скрининг женщин репродуктивного возраста (2010 год) включал в себя изучение частоты встречаемости ПМС среди женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом, проживающих в городе Ташкенте с целью раннего выявления групп риска.

*Критерии включения* в программу первого этапа – женщины репродуктивного возраста от 18 до 45 лет с регулярным менструальным циклом. В настоящее время репродуктивный возраст женщины по определению ВОЗ составляет 18-49 лет. Однако ПМС диагностируется только при условии регулярного менструального цикла, поэтому мы исключили из нашего исследования женщин старше 45 лет, т.к. по данным литературы этот интервал возраста в 80-85% случаев соответствует перименопаузе, т.е. клиническим проявлениям нарушения менструального цикла.

*Критерии исключения:*

1. Беременность
2. Гистерэктомия в анамнезе
3. Менопауза
4. Тяжелые соматические и эндокринные заболевания
5. Онкологические заболевания
6. Прием оральных контрацептивов на момент отбора
7. Индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>.

В общей сложности скрининг прошли 1976 женщин фертильного возраста. Перед заполнением анкет женщинам объяснили цели и задачи

исследования. В рамках проводимого скрининга интервьюерам была предоставлена информация о проявлениях и особенностях течения ПМС.

По результатам анкетирования по стандартному опроснику 572 женщины соответствовали критериям включения (репродуктивного возраста от 18 до 45 лет с регулярным менструальным циклом). В ходе анализа результатов анкетирования, выявлено 16 испорченных анкет. В результате в работу вошли анализ данных 556 женщин, выявленных в ходе скрининга. Из них признаки ПМС установлены у 489 женщин, 67 женщин без признаков ПМС были включены в группу контроля.

Цель второго этапа – установить возможные факторы риска развития ПМС, провести интегрированную оценку значимости факторов риска развития предменструального синдрома, а также разработать прогностическую матрицу для формирования групп риска с определением мер профилактики, тактики лечения и ведения женщин с ПМС. Среди 489 женщин с ПМС, выявленных во время скрининга проведено анкетирование.

Третий этап способствует выявить особенности тревоги и депрессии у женщин с ПМС в зависимости от тяжести заболевания, изучить влияние ПМС на качество жизни и оценить эффективность комбинированных оральных контрацептивов (КОК - дросперинон + этинилэстрадиол) в лечении женщин с ПМС.

*Критерии включения:* женщины с диагнозом по МКБ-10: Синдром предменструального напряжения (N94.3).

*Критерии исключения:* противопоказания к использованию комбинированных оральных контрацептивов, применение гормональных контрацептивов в течение последних 2-3 месяцев, планирование беременности, органическая патология центральной нервной системы, психические заболевания.

Диагноз ПМС выставляли в соответствии с критериями Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) [Halbreich U., 2007] с учетом консенсуса Международного общества предменструальных расстройств (ISPMD – International Society for Premenstrual Disorders) [Consensus Group, 2013; Nevatte T., 2013; O'Brien P., 2011].

Всем женщинам были проведены следующие *методы* исследования.

Клинико-anamнестические методы: стандартное клиническое обследование, включающее осмотр гинеколога, невропатолога и психиатра; сбор анамнеза; изучались антропометрические показатели (измерение роста и массы тела, оценка индекса массы тела (ИМТ), измерение ОТ и ОБ, вычисление индекса ОТ/ОБ).

Гормональный статус исследовали путем определения в сыворотке крови уровней эстрадиола, прогестерона, общего тестостерона, пролактина, ТТГ, кортизола, альдостерона при помощи радиоиммунологического метода с использованием стандартных наборов IMMUNOTECH (Чехия). Концентрация гормонов определялась с учетом дня (на 5-7 день и 20-21 день)

менструального цикла. Дофамин определяли в суточной моче методом колоночной хроматографии.

Уровень аллопрегнанолона (3-альфа, 5-альфа-тетрагидропрогестерон) определяли в сыворотке крови методом ИФА (тест-система USCN Life Science, США) в фолликулиновую и лютеиновую фазы менструального цикла. Диапазон измерения составил от 0,49 до 10 нг/мл. Аналитическая чувствительность была 0,49 нг/мл.

Уровни интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) определяли в сыворотке крови методом ИФА (тест-система «Цитокин», СПб., Россия) в фолликулиновую и лютеиновую фазы менструального цикла. Аналитическая чувствительность была 5 пг/мл.

Оценка углеводного обмена включала определение содержания глюкозы в капиллярной крови натощак глюкозооксидазным методом с помощью наборов фирмы «Cypress Diagnostics» (Бельгия). Содержание инсулина определяли радиоиммунным методом.

Исследование липидного спектра крови проводили ферментативным колориметрическим методом (Human, Германия). ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли стандартным ферментативным способом, ХС ЛПВП в супернатанте – после преципитации липопротеинов других классов декстрансульфатом. Показатели ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W.Friedwald (1972):  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП})$  ммоль/л.

Всем женщинам проводили ультразвуковое сканирование матки и яичников на аппарате «Philips HD 11 XE» с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчика с частотой 5,0 МГц.

Шкала воспринимаемого стресса (Cohen – 10 Cohen Perceived Stress Scale) использовалась для оценки уровня стресса у женщин с ПМС [Cohen S., 1983] Степень выраженности болевого синдрома оценивалась с помощью цифровой рейтинговой визуально-аналоговой шкалы (ВАШ, visual analog scale — VAS) [Grant S., 1999].

Психологический статус больных оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Шкала предназначена для определения степени эмоционального дистресса, связанного с проявлением соматического неблагополучия [Zigmond A., 1983].

Качество жизни (КЖ) женщин с ПМС изучалось с помощью общепринятого в международной практике опросника SF-36 (Short Form Health Survey) в соответствии с требованиями Международного проекта IQOLA, разработанного для проведения популяционных исследований качества жизни. Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал [Амирджанова В.Н., 2008; Новик А.А., 2007; Ware J., 2000].

В рамках третьего этапа была оценена эффективность комплексного лечения ПМС, а также *методы лечения*.

Все 146 женщин (129 пациенток с ПМС и 17 женщин с ПМДР), которые соответствовали критериям включения были тщательно обследованы с применением общеклинических, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Кроме того, проводился осмотр гинекологом

(изучение состояния молочных желез и гинекологического статуса), невропатологом (для исключения текущих органических заболеваний нервной системы), эмоциональное состояние пациенток оценивали психолог и психиатр.

В комплекс лечебно-профилактических мероприятий включены:

коррекция образа жизни, диетотерапия, регулярные физические нагрузки, физиотерапия, массаж;

мастодинон по 30 капель 2 раза в день или по 1 таб. 2 раза в день в течение 6 циклов, женщинам с масталгией и мастодинией;

цитрат магния в комплексе с витамином В<sub>6</sub> по 1 таб. 3 раза в день в течение 3 циклов;

комбинированный препарат, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в стандартном режиме 24/4 (24 дня таблетки с активными субстанциями, 4 дня – плацебо) и продленном – 72/4 (72 дня таблетки с активными субстанциями, 4 дня – плацебо). Длительность терапии составила 12 циклов (около 12 месяцев);

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) женщинам с ПМДР.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) рассчитывали с применением логистической регрессии. Достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$  (критерий Пирсона). Количественные показатели при нормальном распределении представлены в виде  $M \pm SD$ , при распределении данных, отличающихся от нормального в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентили (IQR). Анализ взаимосвязи показателей проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена. Корреляционная связь при коэффициенте корреляции до 0,5 расценивали как низкую, 0,5–0,7 – умеренную, 0,7–0,9 – сильную. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для интегрированной оценки риска влияния факторов на развитие ПМС использовали методику нормирования интенсивных показателей (НИП) Е.Н.Шигана [Шиган Е.Н., 1986], основанную на вероятностном методе Байеса. Значимость факторов и их градаций определялись применением показателя относительного риска (relative risk – RR), который представляет произведение НИП на «вес» фактора, а также этиологической доли (etiological fraction – EF) [Денисов Э.И., 2006].

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторный анализ, интегрированная оценка факторов риска развития предменструального синдрома у женщин репродуктивного возраста»** освещены результаты проведенных исследований, которая состоит их эпидемиологических, биохимических и гормональных исследований.

Первым этапом наших исследований явилось изучение распространенности ПМС и определение наиболее значимых факторов риска

его развития у женщин фертильного возраста с регулярным менструальным циклом.

В ходе исследования анкетировано 1976 женщин фертильного возраста (от 18 до 40 лет). В соответствии с критериями включения отобрано 572 анкеты, из них 16 анкет было испорчено. Дальнейший опрос 556 женщин (средний возраст составил  $27,6 \pm 0,24$  лет; 95%ДИ 27,1-28,1) показал, что по результатам общесоматического и гинекологического обследований признаки ПМС определены у 87,9% (n=489) женщин; 67 женщин без признаков ПМС были включены в контрольную группу.

Легкая форма (наличие слабо выраженного одного из симптомов до 21 балла – в среднем  $15,8 \pm 0,14$  баллов; 95%ДИ 15,5-16,1) выявлена у 400 (81,8%) опрошенных женщин. Средней степени тяжести ПМС (21-51 балл – в среднем  $36,5 \pm 1,05$  баллов; 95%ДИ 34,5-38,6) обнаружен у 65 (13,3%) женщин. Тяжелая форма ПМС (52 и более баллов – в среднем  $60,4 \pm 1,09$  баллов; 95%ДИ 58,3-62,6) установлена у 24 (4,9%) опрошенных женщин.

Анализ распределения пациенток по возрастным группам показал, что 67 (13,7%) женщин вошли в группу «до 20 лет», 276 (56,4%) – группу «21-30 лет» и 146 (29,8%) – группу «старше 30 лет».

Более половины (56,4% – 276) пациенток с ПМС были в возрасте 21-30 лет, 29,8% (146) – старше 30 лет. Однако если рассматривать по степени тяжести, то легкая форма ПМС достоверно встречается чаще в возрастной группе 21-30 лет (61,5% vs 38,5% ОР 1,60; 95%ДИ 1,20-2,12;  $P < 0,0001$ ). ПМС средней тяжести – у лиц старше 21 года (92,3% vs 7,7% ОР 12,0; 95%ДИ 3,30-43,6;  $P < 0,0001$ ). Что же касается женщин с ПМС тяжелой формы, то подавляющее большинство (70,8% vs 29,2% ОР 5,90; 95%ДИ 1,70-20,5;  $P = 0,009$ ) старше 30 лет. Таким образом, с возрастом наблюдается увеличение степени тяжести проявлений ПМС.

Достоверной разницы возраста менархе, длительности менструального цикла и числа дней менструации в зависимости степени тяжести ПМС и по сравнению с контрольной группой не выявлено.

Все женщины имели регулярный менструальный цикл длительностью от 26 до 32 дней (в среднем  $28,0 \pm 0,10$  дней). Средний возраст наступления менструации составил  $12,6 \pm 0,06$  лет, длительность менструального цикла –  $28,0 \pm 0,10$  дней; среднее количество дней менструации  $4,84 \pm 0,06$ . Среднее число беременностей в анамнезе –  $2,65 \pm 0,07$ , количество аборт –  $1,28 \pm 0,05$ .

Возраст дебюта ПМС был в среднем  $18,0 \pm 0,19$  лет (95%ДИ 17,6-18,3), длительность синдрома –  $9,74 \pm 0,20$  лет (95%ДИ 9,36-10,1).

У достоверно большего количества женщин с ПМС (56,9% vs 11,9% в контроле ОР 4,76; 95%ДИ 2,23-10,2;  $P < 0,0001$ ) определялся высокий инфекционный индекс (5 и более инфекционных заболеваний в год).

При детальном анализе экстрагенитальных заболеваний выявлено, что пациентки с ПМС почти в 2 раза чаще болели в детстве инфекционными заболеваниями такими как скарлатина, паротит, корь и т.д., чем женщины контрольной группы (31,1% против 16,4% ОШ 2,30; 95%ДИ 1,17-4,51;  $P = 0,02$ ).



У пациенток основной группы хронические болезни миндалин встречались в 3 раза чаще, чем у женщин из группы сравнения (37,4% против 11,9% ОШ 4,41; 95%ДИ 2,06-9,44;  $P < 0,0001$ ). Заболевания мочевыделительной систем отмечались у пациенток с ПМС 26,8% случаев, тогда как таковых среди женщин контрольной группы было достоверно меньше (11,9% ОШ 2,70; 95%ДИ 1,26-5,80;  $P = 0,01$ ).

Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее часто аппендэктомия (26,8% vs 10,4% ОШ 3,14; 95%ДИ 1,40-7,04;  $P = 0,006$ ) и тонзилэктомия (16,8% vs 4,5% ОШ 4,30; 95%ДИ 1,32-14,0;  $P = 0,01$ ) производилась у пациенток с ПМС сравнительно с контролем.

Анализ субъективной симптоматики показал, что при легкой форме ПМС женщины достоверно (ОШ 2,92; 95%ДИ 1,99-4,28;  $P < 0,0001$ ) чаще жалуются на наличие физических симптомов.

Из соматических симптомов наиболее часто встречались: масталгия (71,0%), головные боли (64,5%), вздутие живота (57,9%), отеки (44,9%). При умеренной степени тяжести заболевания доля физических (27,7%) и психоэмоциональных (20,0%;  $P = 0,41$ ) симптомов примерно одинакова. При средней тяжести ПМС достоверно чаще, чем при легкой форме отмечаются раздражительность (ОШ 1,93; 95%ДИ 1,07-3,45;  $P = 0,04$ ), рассеянность (ОШ 2,98; 95%ДИ 1,24-7,17;  $P = 0,02$ ), чувство усталости (ОШ 2,64; 95%ДИ 1,48-4,70;  $P = 0,04$ ).

У женщин с тяжелой формой ПМС значимо чаще отмечаются эмоционально-психические симптомы (ОШ 5,0; 95%ДИ 1,45-17,3;  $P = 0,02$ ). Причем психоэмоциональная составляющая у пациенток этой группы выявляется чаще, чем у женщин с легким и умеренным течением заболевания.

Состояние здоровья как категория, характеризующая физическое, психическое и социальное благополучие определяется комплексом факторов: социально-экономическим положением, условиями труда и быта, состоянием окружающей среды и т.п. Из данных литературы известно, что немаловажное значение в развитии ПМС имеют социально-демографические факторы, такие как образование, занятость, семейное положение, сексуальная удовлетворённость.

Проведенный анализ показал, среди обследованных женщин с ПМС достоверно меньшее количество имели высшее образование (29,2% – ОШ 0,17; 95%ДИ 0,13-0,23;  $P < 0,0001$ ). Большинство (56,9%) пациенток имели среднее и средне специальное образование.

Если рассматривать фактор образования в зависимости от формы тяжести ПМС, то выявлено, что женщины с легкой (58,5% – ОШ 1,99; 95%ДИ 1,50-2,63;  $P < 0,0001$ ) и средней степенью тяжести (63,1% – ОШ 2,92; 95%ДИ 1,43-2,63;  $P < 0,0001$ ) достоверно чаще имеют средне-специальное образование. Тяжелая форма ПМС значимо чаще встречается у женщин с неоконченным высшим и высшим образованием (83,3% – ОШ 25,0; 95%ДИ 5,48-114,1;  $P < 0,0001$ ).

Анализ характера трудовой деятельности показал, что в общей когорте обследованных женщин достоверно большее количество работали (65,6% vs 34,4% ОШ 3,65; 95%ДИ 2,80-4,75;  $P < 0,0001$ ). Женщин, работающих полный рабочий день, оказалось 43,1%, частично занятых – 22,5%.

Если рассматривать степень занятости женщин в зависимости от формы ПМС, то выявлено, пациентки с легкой формой (48%) достоверно чаще работали полный рабочий день по сравнению с больными с средне-тяжелой (23,1% ОШ 3,08; 95%ДИ 1,67-5,66;  $P = 0,0003$ ) и тяжелой (16,7% ОШ 4,62; 95%ДИ 1,55-13,8;  $P = 0,005$ ) формой.

По характеру рабочей нагрузки 217(44,3%) женщин занимались физическим трудом, более трети (194 – 39,7%) – умственным и 78 (16,0%) составляли домохозяйки. Среди профессий умственного труда были служащие (104 – 21,3%) и студентки (90 – 18,4%). В число служащих входили: бухгалтеры и экономисты (50 – 48,1%), школьные педагоги (16 – 15,4%), преподаватели высших учебных заведений и научные сотрудники (15 – 14,4%), руководители фирм (9 – 8,7%), медицинские работники (7 – 6,7%) и юристы (7 – 6,7%). Среди профессий, преимущественно связанных с физическим трудом, встречались: повара (47 – 9,6%), швеи (41 – 8,4%), парикмахеры (40 – 8,2%), официантки (26 – 5,3%) и др.

Изучение особенностей трудовой деятельности в зависимости от формы ПМС показало, что при легкой форме достоверно чаще встречались женщины, занимающиеся физическим трудом (46,3% vs 37,3% ОШ 1,45; 95%ДИ 1,09-1,92;  $P = 0,01$ ), тогда как с тяжелой – значимо чаще умственным (75,0% vs 16,7% ОШ 15,0; 95%ДИ 3,64-61,8;  $P = 0,0002$ ). В группе женщин с ПМС средней степени тяжести примерно одинаковое число пациенток занимались умственной и физической деятельностью (41,5% vs 43,1% ОШ 0,94; 95%ДИ 0,47-1,88;  $P = 0,99$ ).

Психологический микроклимат в семье характеризовали как удовлетворительный у 275(56,6%) обследованных женщин с ПМС. При анализе микроклимата в семье в зависимости от формы заболевания выявлено, что среди женщин со средней степенью тяжести (ОШ 0,29; 95%ДИ 0,17-0,52;  $P < 0,0001$ ) и тяжелой формой (ОШ 0,19; 95%ДИ 0,07-0,51;  $P < 0,0001$ ) ПМС достоверно меньше довольных обстановкой в семье.

При оценке индекса стресса у женщин с ПМС обнаружено, что у 229 (46,8%) слабым, у 240(49,1%) он оценивался как умеренный и у 20(4,1%) – как высокий.

У пациенток с легкой формой ПМС с незначительно больше встречался слабый индекс стресса (52,5% vs 47,5% ОШ 1,22; 95%ДИ 0,93-1,61;  $P = 0,18$ ) и составил в среднем  $12,8 \pm 0,26$  баллов. Женщины со средней степенью тяжести ПМС достоверно чаще имели умеренный индекс стресса (66,2% vs 33,8% ОШ 3,82; 95%ДИ 1,85-7,90;  $P = 0,0005$ ), тогда как у пациенток с тяжелой формой значимо чаще отмечался высокий индекс стресса (66,7% vs 33,3% ОШ 4,0; 95%ДИ 1,20-13,3;  $P = 0,04$ ).

Показатель индекса стресса при ПМС средней тяжести составил  $17,1 \pm 0,41$  балл и был достоверно выше, чем при легкой форме ( $12,8 \pm 0,26$

балла) заболевания. Среднее значение индекса стресса при тяжелой форме составило  $22,4 \pm 0,79$  балла и статистически значимо выше по сравнению с другими формами ПМС.

Анализ индекса стресса показал, что при легкой форме женщин со слабым уровнем стресса достоверно больше, чем при средней степени тяжести (52,5% против 21,5% ОШ 4,03; 95%ДИ 2,16-7,51;  $P < 0,0001$ ) и тяжелой форме ПМС (против 12,5% ОШ 7,74; 95%ДИ 2,27-26,4;  $P = 0,0003$ ). В группе с тяжелой формой, по сравнению с группой со средней степенью тяжести заболевания, преимущественно встречаются женщины с высоким уровнем стресса (66,7% против 12,3% ОШ 14,3; 95%ДИ 4,62-43,9;  $P < 0,0001$ ).

Нами изучалось изменение ИМТ в зависимости от степени тяжести ПМС, так среди женщин с легкой степенью тяжести заболевания достоверно чаще встречаются пациентки нормальным ИМТ (77,8% vs 22,2% ОШ 12,2; 95%ДИ 8,75-17,0;  $P < 0,0001$ ), средний ИМТ составил  $23,0 \pm 0,14$  кг/м<sup>2</sup>.

В когорте пациенток с умеренной (в среднем  $23,9 \pm 0,52$ ) и тяжелой (в среднем  $25,9 \pm 0,76$ ) степенью тяжести недостоверно, но чаще наблюдаются женщины с ИМТ  $\geq 24,9$ . Средние значения ИМТ у женщин с умеренной тяжелой степенью тяжести ПМС были существенно выше, чем у пациенток с легким течением заболевания.

Следующим этапом нашего исследования явилось клиническое обследование 146 женщин фертильного возраста с диагнозом ПМС, обратившихся в консультативную поликлинику РСНПМЦЭ. Средний возраст пациенток составил  $28,8 \pm 5,97$  года (Me 29,0; 24,0;34,0). ИМТ варьировал от 18,6 до 30 кг/м, среднее значение –  $24,0 \pm 2,80$  кг/м<sup>2</sup>. Уровень артериального давления был в пределах нормативных значений.

Длительность менструального цикла соответствовала нормопонирующему типу. Таким образом, показатели возраста, ИМТ, АД, МЦ соответствовали значениям контрольной группы и не имели достоверных различий.

По данным гормонального обследования у женщин с ПМС содержание эстрадиола в фолликулярную фазу (ФФ) МЦ составило  $271,2 \pm 60,4$  пмоль/л и не отличалось от показателей контрольной группы ( $p = 0,51$ ), а в лютеиновую фазу (ЛФ) –  $542,5 \pm 145,1$  пмоль/л и было существенно выше значений контроля ( $p < 0,0001$ ). Концентрация прогестерона в сыворотки крови в ФФ составила  $2,58 \pm 1,31$  нмоль/л ( $p = 0,95$ ), а в ЛФ –  $38,9 \pm 5,76$  нмоль/л ( $p = 0,37$ ) и не отличалась от показателей в контрольной группе (Табл.1).

Значение соотношения эстрадиола к прогестерону (Э/П) на 21-23 день МЦ было выше у женщин с ПМС по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,0001$ ). При рассмотрении этих показателей в ракурсе степени тяжести ПМС выяснилось, что у больных с тяжелой формой ПМС в ЛФ уровень эстрадиола достоверно выше, чем при легкой и средней степени тяжести заболевания.

Так же мы нашли увеличение соотношения Э/П в зависимости от степени тяжести ПМС, так у пациентов контрольной группы это соотношение составило  $10,2 \pm 2,86$ ; при легкой форме –  $11,8 \pm 2,83$  ( $p = 0,02$ );

при средней тяжести –  $15,1 \pm 3,96$  ( $p < 0,0001$ ); а при тяжелой –  $19,5 \pm 4,15$  ( $p < 0,0001$ ); что может быть использовано в диагностических целях.

**Таблица 1.**

**Уровень половых гормонов у женщин с ПМС в зависимости от фазы МЦ и степени тяжести заболевания (данные представлены в виде Me; IQR)**

Показатели	Контроль, n=67	ПМС форма		
		легкая, n=66	средней тяжести, n= 43	тяжелая, n=20
<b>Фолликулярная фаза МЦ</b>				
Эстрадиол, пмоль/л	278,3; 230,0-327,5	275,7; 243,2-289,3	278,2; 191,0-313,3	287,0; 275,7-298,6
Прогестерон, нмоль/л	2,14; 1,65-2,83	2,35; 1,79-2,97	1,85; 1,34-3,42	2,24; 1,50-3,21
Э/П	127,9; 99,3-180,4	110,4; 79,6-154,1	120,5; 71,5-206,2	129,1; 85,6-184,3
<b>Лютеиновая фаза МЦ</b>				
Эстрадиол, пмоль/л	361,8; 322,7-401,6	483,6; 372,3-513,1*	597,2; 556,8-667,1*●	740,9; 657,2-866,7*●#
Прогестерон, нмоль/л	36,3; 34,1-41,1	38,4; 35,1-41,8	40,1; 37,0-42,6	38,4; 33,5-42,8
Э/П	9,73; 8,10-11,3	11,5; 9,99-13,9*	15,0; 13,1-17,2*	19,7; 17,0-21,5*

Примечание: \* –  $< 0,0001$  достоверность по сравнению с контрольной группой соответствующей фазы цикла; ● –  $< 0,0001$  достоверность в зависимости от легкой степени; # –  $< 0,0001$  достоверность в зависимости от средней степени тяжести ПМС

Содержание эстрадиола ( $r=0,71$ ;  $p < 0,05$ ) и соотношения Э/П ( $r=0,63$ ;  $p < 0,05$ ) коррелировало со степенью тяжести ПМС, минимальные значения были выявлены при легкой степени тяжести, максимальные – при наиболее тяжелом варианте течения данной формы заболевания. Что касается прогестерона и тестостерона, то такой взаимосвязи мы не выявили.

Уровень тиреотропного гормона у женщин с ПМС находился в пределах нормативных значений, не имея корреляционных колебаний в зависимости от тяжести ПМС. Таким образом, исследование содержания ТТГ показало, что у обследованных пациенток с ПМС функция щитовидной железы сохранена и оценивалась как эутиреоидная.

Секреция альдостерона в предменструальной фазе приближается к верхним значениям нормы и у здоровых женщин. Результаты наших исследований показали, что уровень альдостерона в группе с ПМС средней степени тяжести выше, сравнительно с контролем и другими формами ПМС в фолликулярную фазу МЦ. Однако в лютеиновую фазу цикла максимальные значения отмечены в группе с тяжелой формой ПМС. Возможно, относительная гиперэстрогения в ЛФ стимулирует повышенную секрецию альдостерона.

В свою очередь данная реакция вызывает изменения в электролитном и водном балансе, и проявляется клинически отеками и повышением массы тела у женщин с ПМС.

Изучение взаимосвязи между содержанием дофамина в суточной моче и степенью тяжести ПМС и фазой МЦ показало, что в случае легкого течения заболевания уровень дофамина в ФФ составил  $318,1 \pm 96,2$  мкг/сут ( $p=0,78$ ), в ЛФ –  $316,2 \pm 86,2$  мкг/сут ( $p=0,93$ ) и не имел статистически значимых отличий от контроля ( $324,0 \pm 78,0$  и  $318,0 \pm 90,2$  мкг/сут соответственно фазам МЦ).

Аналогичная ситуация и при средней степени тяжести ПМС в ФФ –  $302,9 \pm 76,9$  мкг/сут ( $p=0,28$ ), в ЛФ –  $293,6 \pm 37,3$  мкг/сут ( $p=0,13$ ). Минимальные значения определены в группе с тяжелой формой ПМС, так в ФФ уровень составил  $270,1 \pm 56,0$  мкг/сут ( $p=0,01$ ) и в ЛФ –  $248,4 \pm 52,7$  мкг/сут, ( $p=0,005$ ) и значительно отличался по сравнению с контрольными показателями.

Следует отметить, что уровень дофамина при тяжелой форме был достоверно ниже, чем при легкой форме (ФФ –  $p=0,04$ ; ЛФ –  $p=0,001$ ). При сравнении содержания дофамина у женщин со средней степенью тяжести заболевания значимо отличался только в ЛФ МЦ ( $p<0,0001$ ).

Таким образом, при утяжелении процесса в лютеиновую фазу МЦ прослеживается плавное снижение секреции дофамина в суточной моче.

Анализ результатов исследований по изучению уровня аллопрегнанолона (АЛП), а также иммунорегуляторного (IL-6) и провоспалительного (TNF $\alpha$ ) цитокинов показал, что у женщин с ПМС в фолликулиновую фазу не зависимо от степени тяжести изменения носили разнонаправленный характер и находились в пределах контрольных значений

В лютеиновую фазу наблюдается статистически значимое снижение уровня АЛП по сравнению с контролем и с уровнем в фолликулиновую фазу. У женщин с тяжелой степенью ПМС уровень АЛП был не только ниже контрольных значений, но и показателей при легкой степени. Что же касается уровня цитокинов, то мы наблюдали обратную картину увеличение IL-6 и TNF $\alpha$  по сравнению с контролем и данными в фолликулиновую фазу. Причем при тяжелой степени ПМС уровень цитокинов оказался выше, чем при легкой степени (Табл.2.).

**Таблица 2.**

**Уровень аллопрегнанолона и цитокинов с ПМС в зависимости от фазы МЦ и степени тяжести заболевания**

Показатели	Контроль, n=20	ПМС форма		
		легкая, n=26	средней тяжести, n=26	тяжелая, n=24
<b>Фолликулярная фаза МЦ</b>				
АЛП, ng/ml	$3,74 \pm 1,27$	$3,65 \pm 1,56$	$3,70 \pm 1,53$	$3,68 \pm 1,65$
IL-6, pg/ml	$18,6 \pm 3,70$	$19,1 \pm 4,54$	$18,8 \pm 6,42$	$18,9 \pm 4,71$
TNF $\alpha$ , pg/ml	$21,8 \pm 7,81$	$22,9 \pm 7,33$	$22,3 \pm 7,23$	$21,7 \pm 4,88$
<b>Лютеиновая фаза МЦ</b>				
АЛП, ng/ml	$3,63 \pm 1,49$	$3,55 \pm 1,71^*$	$2,53 \pm 1,38^*$	$1,74 \pm 0,43^*$
IL-6, pg/ml	$19,5 \pm 8,17$	$27,7 \pm 8,08^*$	$28,3 \pm 6,60^*$	$32,5 \pm 7,05^*$
TNF $\alpha$ , pg/ml	$22,7 \pm 6,52$	$28,3 \pm 8,47^*$	$30,4 \pm 7,91^*$	$33,2 \pm 6,55^*$

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контрольной группе ( $P<0,05$ ).

При анализе полученных результатов было выявлено, что уровень общего холестерина (ОХ) в ЛФ цикла имел тенденцию к повышению, причем достоверно по сравнению как с контрольной группой, так и с группой ПМС в ФФ,  $p < 0,05$ .

Колебания уровня триглицеридов (ТГ) крови имели аналогичную тенденцию и в ЛФ оказались статистически значимо выше, чем в контроле и в ФФ.

В нашем исследовании мы не наблюдали достоверных колебаний уровня ЛПВП в крови женщин с ПМС независимо от фазы цикла. В фолликулиновую фазу МЦ при ПМС значения ЛПВП имели тенденцию к повышению по сравнению с контрольными значениями. При ПМС уровень ЛПВП в ЛФ МЦ был достоверно выше и по сравнению с контрольными значениями и по отношению к показателю в ФФ МЦ.

При анализе полученных результатов было выявлено, что уровень инсулина различался в зависимости от фазы менструального цикла, как в контрольной группе, так и у пациенток с ПМС. Однако у последних значения инсулина в ЛФ МЦ были достоверно выше, чем в ФФ. Концентрация глюкозы в крови не претерпевала значительных колебаний в сравниваемых группах, но анализируя, показатель НОМА-индекса выявлено повышение его в группе женщин с ПМС в ЛФ цикла, что указывает на транзиторную инсулинорезистентность у пациенток с ПМС.

На основании корреляционного анализа удалось установить взаимосвязь уровня эстрадиола ( $r=0,71$ ;  $p < 0,05$ ) и соотношения Э/П ( $r=0,63$ ;  $p < 0,05$ ) и аллопрегнанолон ( $r=-0,59$ ;  $p < 0,05$ ) со степенью тяжести ПМС, минимальные значения были выявлены при легкой степени тяжести, максимальные – при наиболее тяжелом варианте течения данной формы заболевания. Что касается прогестерона и тестостерона, то такой взаимосвязи мы не выявили.

Кроме того, выявлена положительная корреляция уровня эстрадиола с альдостероном ( $r=0,49$ ;  $p=0,0001$ ), инсулином ( $r=0,33$ ;  $p=0,03$ ), НОМА ( $r=0,29$ ;  $p=0,002$ ) и отрицательная с уровнем дофамина ( $r=-0,56$ ;  $p=0,004$ ) и аллопрегнанолон ( $r=-0,37$ ;  $p=0,0002$ ). Обнаружена также прямая корреляция между уровнем альдостерона и инсулина ( $r=0,31$ ;  $p=0,008$ ), уровнем дофамина и аллопрегнанолон ( $r=0,30$ ;  $p=0,004$ ), обратная связь уровня альдостерона и аллопрегнанолон ( $r=-0,34$ ;  $p=0,007$ ), уровнем дофамина и инсулина ( $r=-0,34$ ;  $p=0,03$ ) и НОМА ( $r=-0,29$ ;  $p=0,01$ ) (Рис. 1.).

В современной медицине все чаще стали уделять внимание интегрированной оценке факторов риска и прогнозирования заболеваний. Из большого многообразия факторов с помощью математического моделирования можно определить, какой вклад вносит каждый из факторов и когда наступает пороговый момент, который может стать пусковой причиной развития патологического состояния.

Цель данного этапа исследования – провести интегрированную оценку значимости факторов риска развития предменструального синдрома, а также разработать прогностическую матрицу для формирования групп риска с

определением мер профилактики, тактики лечения и ведения женщин с ПМС.

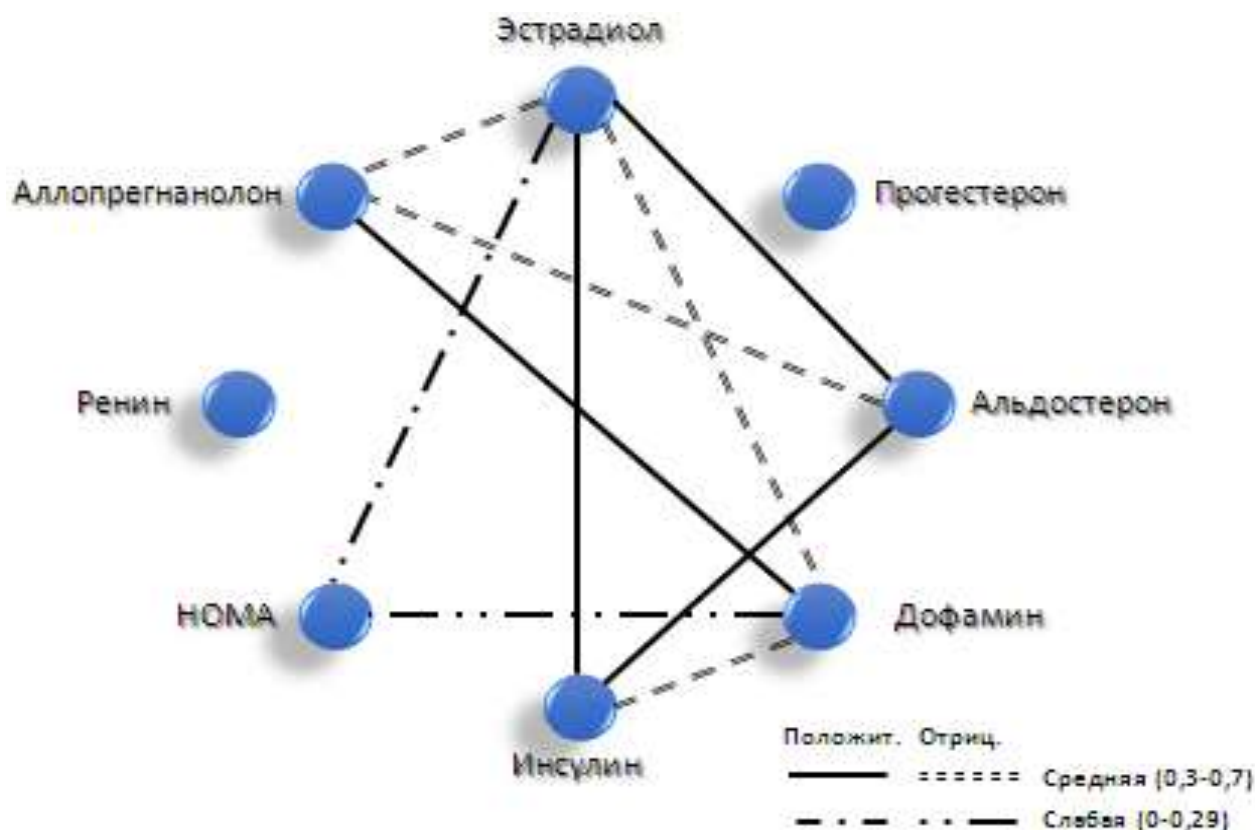


Рис.1. Корреляционная взаимосвязь гормонов.

На основании данных прогностической матрицы по величине RR мы определили ранговое место каждого фактора и рассчитали его этиологическую долю (etiological fraction – EF).

Наиболее значимыми факторами риска ПМС с большим значением весового индекса и этиологической доли оказались (почти полная обусловленность) стресс (RR=8,85; EF=88,7%) и ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup> (RR=8,47; EF=88,19%).

Определение RR и EF показало, что почти полная обусловленность ПМС также связаны с возрастом старше 30 лет (RR=6,08; EF=83,55%) и уровнем эстрадиола >75перцентили (>474,1 нг/мл; RR=5,63; EF=82,22%).

Следующий блок очень высокая обусловленность заболевания составили факторы: отношение эстрадиол/прогестерон >75перцентили (>12,3; RR=4,38; EF=77,15%), уровень аллопрегнаналона <25перцентили (<2,5 нг/мл; RR=4,22; EF=76,32%), наследственная отягощенность по ПМС (RR=3,34; EF=70,06%), частые роды в анамнезе (5 и более) (RR=3,25; EF=69,22%), сексуальная неудовлетворенность (RR=3,09; EF=67,60%) и уровень инсулина >75перцентили (>14,56МЕКД/мл; RR=3,06; EF=67,32%).

В градацию высокая степень обусловленности ПМС вошли такие факторы как наличие НОМА (>3,24; RR=2,64; EF=62,06%); уровня дофамина <25перцентили (<260,0 пг/мл; RR=2,38; EF=58,04%) и занятия умственным трудом (RR=2,16; EF=53,65%).

Отсутствие постоянной работы или частичная занятость (RR=1,99; EF=49,63%), наличие гинекологические заболевания в анамнезе (RR=1,65; EF=39,55%), ТТГ <25 перцентили (<1,81 мМЕ/л; RR=1,54; EF=35,17%) и неудовлетворительный психологический микроклимат в семье (RR=1,53; EF=34,63%) составили группу факторов со средней степенью обусловленностью риска для развития ПМС.

Малую степень этиологической обусловленности характеризует заболевания, передающиеся половым путем (RR=1,38; EF=27,73%), высокий инфекционный индекс в пубертате (RR=1,34; EF=25,31%).

В четвертой главе «Лечение женщин с ПМС КОК, содержащим лроспиренон» описано влияние эстроген-гестогенного препарата, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона на выраженность симптоматики предменструального синдрома, качество жизни женщин с ПМС, общее самочувствие и выраженность тревоги и депрессии этих пациенток.

Цель данного этапа исследований – оценить эффективность комбинированного препарата, содержащего дроспиренон 3 мг с 20 мкг этинилэстрадиола (ДЭ) в режиме 24/4 (24 дня приема препарата и 4 дня перерыва). При тяжелых проявлениях ПМС назначали приём препарата ДЭ в режиме 72/4 (72 дня таблетки с активными субстанциями, 4 дня – плацебо), а также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Кроме того, всем женщинам рекомендовано изменение образа жизни, диетотерапия, регулярные физические нагрузки, физиотерапия, массаж; мастодинон по 30 капель 2 раза в день или по 1 таб. 2 раза в день в течение 6 циклов, женщинам с масталгией и мастодинией; цитрат магния в комплексе с витамином В<sub>6</sub> по 1 таб. 3 раза в день в течение 3 циклов.

Эффективность терапии оценивали трижды – через 3 и 6 и 12 месяцев лечения. Всего в исследовании приняли участие 146 женщин с ПМС.

Обследованные женщины самостоятельно предъявляли жалобы на 2–3 симптома ПМС, возникающие перед менструацией. К наиболее часто встречающимся проявлениям относились нагрубание и боли в молочных железах (84,9%), раздражительность (71,9%), рассеянность (65,1%), сонливость (64,4%), плаксивость (62,3%). Незначительно меньше отмечались симптомы депрессии (56,2%), изменения аппетита (52,1%) и чувство усталости (50,7%).

На фоне проводимой терапии произошло уменьшение интенсивности основных проявлений ПМС. Так уже через 3 месяца достоверно снизилось число женщин с такими проявлениями как раздражительность (ОШ 0,49; 95%ДИ 0,30-0,79; p=0,005), плаксивость (ОШ 0,56; 95%ДИ 0,35-0,89; p=0,02), рассеянность (ОШ 0,57; 95%ДИ 0,35-0,91; p=0,02), чувство усталости (ОШ 0,35; 95%ДИ 0,21-0,57; p<0,00001), также значительно уменьшилась доля пациенток, испытывавших физические симптомы (ОШ 0,37; 95%ДИ 0,21-0,66; p=0,001).

В течение 6-12 месяцев лечения произошло существенное уменьшение количества интенсивности психологических проявлений ПМС.



Наличие и выраженность предменструальной симптоматики оценивали по визуально-аналоговой шкале оценки общего самочувствия.

До начала приема ДЭ более половины (53,4%) женщин оценивали свое самочувствие как неудовлетворительное (средний балл –  $25,6 \pm 13,4$ ). Через 3 месяца ни одна из женщин не оценила свое самочувствие как неудовлетворительное, значительное число пациенток (60,3%) оценили самочувствие как удовлетворительное и хорошее (34,2%), 8 (5,5%) женщин – как отличное (средний балл –  $47,7 \pm 12,9$ ).

К концу 6 месяца терапии более половины (57,2%) пациенток оценили свое самочувствие как хорошее, более четверти (29,0%) – как отличное и лишь 13,8% – как удовлетворительное (средний балл –  $59,7 \pm 13,5$ ). Через 12 месяцев почти одинаковое количество женщин считали свое самочувствие отличным и хорошим (средний балл –  $67,0 \pm 13,5$ ).

Таким образом, на фоне применения ДЭ в режиме 24/4 более чем у половины пациенток наблюдалось существенное улучшение общего самочувствия.

Степень выраженности болевого синдрома оценивали с помощью цифровой рейтинговой визуально-аналоговой шкалы.

До начала терапии сильную боль чувствовали 12,3% пациенток, умеренную – 31,5% и слабую – более половины (56,2%) женщин (средний балл –  $25,6 \pm 13,4$ ). Через 3 месяца более четверти (28,8%) женщин отметили отсутствие боли, почти у половины (48,6%) она была слабой, 22,6% ощущали умеренную боль.

Через 6 месяцев лечения более половины (55,1%) пациенток отмечали отсутствие боли, почти половина – чувствовали слабую боль и только 6 женщин отмечали, что умеренную боль.

Через 12 месяцев почти значительное число (86,3%) не испытывали боли.

Исходно средние баллы по шкалам тревоги ( $7,3 \pm 1,5$ ) и депрессии ( $7,5 \pm 1,8$ ) были незначительно выше нормальных значений. Субклинически выраженная тревога/депрессия была диагностирована соответственно в 54,1% и 55,5% случаев. Клинически выраженная тревога/депрессия не отмечалась ни у одной женщины.

Через 3 месяцев терапии отмечалось снижение случаев субклинической тревоги до 47,3% (ОШ 0,76; 95%ДИ 0,48-1,20;  $p=0,29$ ) и депрессии до 43,8% (ОШ 0,63; 95%ДИ 0,40-0,99;  $p=0,06$ ).

Существенно снизилась доля женщин с субклинической тревогой до 47,3% (ОШ 0,10; 95%ДИ 0,01-0,19;  $p<0,000$ ) и депрессией до 43,8% (ОШ 0,12; 95%ДИ 0,07-0,22;  $p<0,0001$ ) к 6 месяцу терапии ДЭ.

К 12 месяцу лечения остались единичные случаи тревоги/депрессии соответственно в 3,2% и 2,4% случаев.

В результате анализа показателей качества жизни у пациенток с ПМС, нами было выявлено наличие достоверного снижения качества жизни до начала терапии.

Анализ составляющих физического компонента здоровья показал, что ПМС оказывает значительное воздействие на способность выполнять различные физические нагрузки (снижение физического функционирования (PF) на 25,8% по сравнению с показателем контрольной группы), на повседневную ролевую деятельность (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) снизилось на 30,8%). Низкие значения по этим шкалам свидетельствуют о том, что у женщин с ПМС в повседневной жизни существенно ограничена мобильность, физическая активность, способность выполнять определенные нагрузки работу по дому и вне его.

Кроме того, симптомы ПМС существенно влияли на возможность заниматься повседневными занятиями (интенсивность боли (BP) снизилась на 37,9 %). В свою очередь ограничения в возможности выполнять повседневные обязанности служило причиной снижения субъективной оценки пациентами своего соматического здоровья (общее состояние здоровья (GH) снизилось на 39,2%).

При исследовании показателей КЖ через 6 месяцев наиболее значимое улучшение отмечалось в плане ролевого физического функционирования (на 27,7%), физического функционирования (на 29,1%) и общего состояния здоровья (21,5%). Показатель BP хотя и повысился (на 16,6%), но не достоверно.

Через 12 месяцев мы наблюдали, существенное улучшение КЖ у женщин с ПМС по всем параметрам физического компонента здоровья, показатели которого приблизились к контрольным значениям.

При анализе составляющих психологического компонента здоровья женщин с ПМС до лечения наблюдалось снижение показателя жизненной активности (VT на 26,1%), которое субъективно отражает ощущение полноты сил и энергии.

Пониженный уровень показателя (RE) эмоционально-ролевого функционирования (на 31,6% ниже, по сравнению с клиническим контролем) свидетельствует о наличии у больных проблем (чувство тревоги за свое здоровье, снижение настроения), которые оказывают значительное отрицательное влияние на их социальную активность и повседневную ролевую деятельность.

Кроме того, у женщин с ПМС были ограничения социального плана (снижение показателя социального функционирования SF на 22,9%), которые ограничивали общение с семьей, друзьями из-за наличия таких симптомов как раздражительность, конфликтность, плаксивость, депрессия и тревожность. На этом фоне отмечалось снижение психологического компонента здоровья на 19,5%.

Через 6 месяцев после терапии все показатели психологического компонента КЖ достоверно повысились по сравнению с уровнем до лечения и приблизились значениям группы клинического сравнения.

У женщин с ПМС отмечается снижение качества жизни, проявляющееся низкими показателями как суммарного физического (на 33,7%), так и

суммарного психологического (на 24,7%) компонентов здоровья. На фоне терапии ДЭ наблюдается значительное улучшение физического и психологического компонентов качества жизни.

На основании интегральной оценки факторов нам удалось установить, что маркерами тяжести ПМС являются показатель соотношения Э/П и уровень АЛП. При сопоставлении полученных результатов с критериям ВОЗ и АСОГ оказалось, что легким проявлениям ПМС (1 группа) соответствовали соотношение Э/П <8,24; АЛП>3,5ng/ml; умеренным проявлениям (2 группа) – Э/П 8,24-12,3; АЛП 3,5-2,5 ng/ml; тяжелым проявлениям (3 группа) – Э/П >12,3; АЛП <2,5ng/ml.

Динамика гормональных показателей в группах, распределенных согласно определенным маркерам тяжести течения ПМС, представлена в таблице 3.

**Таблица 3.**

**Гормональные показатели и соотношение Э/П у женщин с ПМС на фоне терапии**

<b>до лечения</b>					
Показатели	Эстрадиол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Альдостерон, пг/мл	Э/П	АЛП, нг/мл
Э/П <8,24; АЛП >3,5 n=29	368,4±116,9	46,0±10,5	146,4±30,5	8,05±1,90	3,75±1,88
Э/П 8,24-12,3; АЛП 3,5-2,5 n=25	559,0±86,8	49,3±10,1	167,7±51,2	11,6±2,10	2,85±1,58
Э/П >12,3; АЛП <2,5; n=22	687,8±117,6	49,7±14,2	174,7±61,6	14,9±4,8	1,47±0,44
<b>6 месяцев</b>					
Э/П <8,24; АЛП >3,5 n=29	326,6±99,9	41,9±7,70	136,7±27,5	7,90±2,1	4,06±1,74
Э/П 8,24-12,3; АЛП 3,5-2,5 n=25	471,0±99,8	47,2±11,0	155,3±41,0	10,2±2,0	3,14±1,58
Э/П >12,3; АЛП <2,5; n=22	628,8±98,4	47,6±14,0	164,3±50,7	13,8±2,9	1,68±0,39
<b>12 месяцев</b>					
Э/П <8,24; АЛП >3,5; n=46	263,8±68,4*	41,4±6,59	124,5±19,5	6,42±1,48	4,94±1,60
Э/П 8,24-12,3; АЛП 3,5-2,5 n=22	330,2±113,8*	39,1±6,11	141,3±29,2	8,41±2,45	3,37±1,13
Э/П >12,3; АЛП <2,5; n=8	491,7±98,9*	37,8±4,30	149,4±25,2	13,1±2,63	2,20±0,87

Проведенные исследования показали, что через 6 месяцев во всех группах наблюдалась тенденция к снижению содержания эстрадиола, альдостерона, а также соотношения Э/П, и наоборот увеличение уровня аллопрегнанолона. Уровень прогестерона не изменялся. Существенные изменения этих показателей мы наблюдали через 12 месяцев: уровень эстрадиола снизился на 28,4%, 40,9% и 28,5%, альдостерона – на 15,0%, 15,7% и 14,5%, соотношения Э/П – 20,2%, 27,5% и 12,1%, при этом уровень аллопрегнанолона повысился на 31,7%, 18,2% и 49,7% соответственно в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах. Следует отметить, что до лечения 29 (38,2%) обследованных женщин составляли группу с легким течением заболевания, 25 (32,9%) – группа с умеренными проявлениями ПМС и 22 (28,9%) – группа с тяжелым течением болезни. К концу лечения симптомы ПМС отсутствовали у 42 (55,3%) женщин, легкие проявления ПМС отмечались у 4 (5,3%), умеренные – у 22 (28,9%) и тяжелые – у 8 (10,5%) обследованных.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности комбинированного препарата, содержащего дроспиренон 3 мг с 20 мкг этинилэстрадиола (ДЭ) в режиме 24/4 (24 дня приема препарата и 4 дня перерыва) в терапии ПМС. Установлено, что уже через 3 месяца на фоне улучшения общего самочувствия, снижения уровня тревоги и депрессии отмечается существенное снижение доли женщин с такими симптомами как раздражительность, плаксивость, рассеянность, чувство усталости, нагрубание и боли в молочных железах, что в конечном итоге способствовало значительному улучшению качества жизни пациенток с ПМС.

На основании проведенных исследований мы предлагаем алгоритм диагностики и лечения предменструального синдрома. Рис.2.

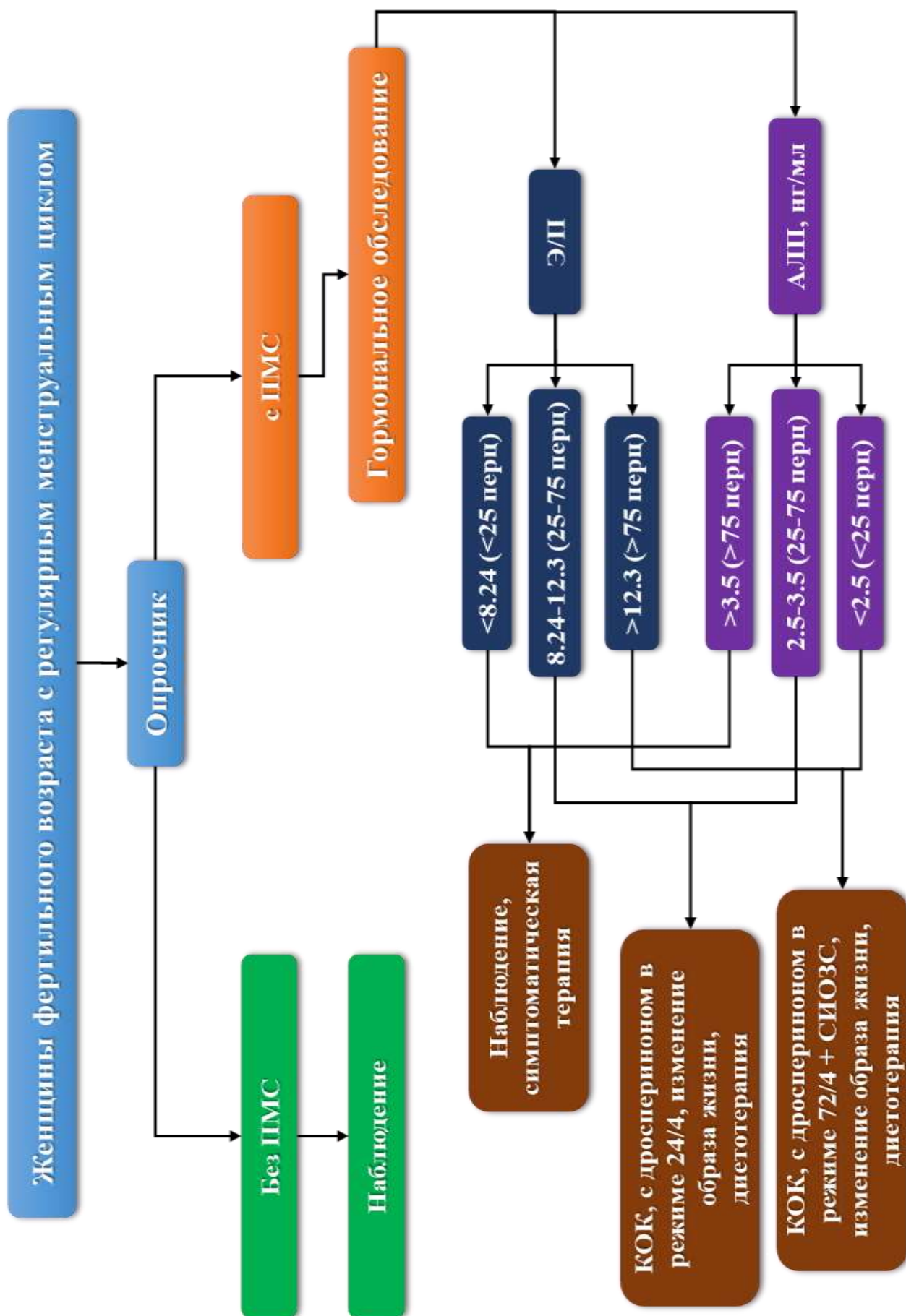


Рис.2. Алгоритм диагностики и лечения предменструального синдрома.

## ВЫВОДЫ

1. Скрининг, основанный на анкетировании 1976 женщин фертильного возраста с регулярным менструальным циклом, проживающих в городе Ташкенте, показал: частота ПМС составила 88% от числа анкетированных, из них, легкая форма выявлена у 81,8% женщин; средней тяжести ПМС у 13,3% женщин и тяжелая форма у 4,9% опрошенных женщин.

2. Предикторами развития ПМС с большим значением весового индекса и этиологической доли оказались перенесенный стресс (RR=8,85; EF=88,7%) и ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup> (RR=8,47; EF=88,19%), уровень эстрадиола (>474,1 нг/мл; RR=5,63; EF=82,22%), отношение эстрадиол/прогестерон (>12,3; RR=4,38; EF=77,15%), уровень аллопрегнаналона (<2,5 нг/мл; RR=4,22; EF=76,32%), наследственная отягощенность по ПМС (RR=3,34; EF=70,06%), частые роды в анамнезе (5 и более; RR=3,25; EF=69,22%), сексуальная неудовлетворенность (RR=3,09; EF=67,60%) и уровень инсулина (>14,56МЕКД/мл; RR=3,06; EF=67,32%). Частота и тяжесть ПМС коррелировала с возрастом, наиболее тяжелые формы встречались у женщин старше 30 лет (RR=6,08; EF=83,55%).

3. В патогенезе предменструального синдрома играет роль повышение эстроген-прогестеронового соотношения с усилением активности желтого тела в лютеиновую фазу менструального цикла. Отмечена взаимосвязь отношения эстрадиола к прогестерону со степенью тяжести ПМС.

4. Показана обратная корреляционная зависимость усиления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и значения аллопрегнанолон в зависимости от степени тяжести ПМС.

5. Разработаны диагностические маркеры ПМС и степени его тяжести: при ПМС легкой степени тяжести уровень эстрадиол-прогестеронового соотношения <25 перцентили (<8,24) и уровень аллопрегнанолон >75 перцентили (>3,5 ng/ml); при ПМС средней степени тяжести эстрадиол-прогестероновое соотношение и аллопрегнанолон находятся на уровне 25-75 перцентили (8,24-12,3) и (3,5-2,5 ng/ml) соответственно; при ПМС тяжелой степени тяжести уровень эстрадиол-прогестеронового соотношения >75 перцентили (>12,3) и уровень аллопрегнанолон <25 перцентили (<2,5 ng/ml).

6. Ведение пациенток с ПМС в зависимости от показателей эстрадиол-прогестеронового индекса и уровня аллопрегнанолон должно включать: при Э/П <25 перцентили (<8,24) и АЛП >75 перцентили (>3,5 ng/ml) рекомендуется симптоматическая терапия, включающая изменение образа жизни, регулярные физические нагрузки, диетотерапия, физиотерапия, массаж, мастодинон, цитрат магния в комплексе с витамином В<sub>6</sub>; при Э/П 25–75 перцентили (8,24-12,3) и АЛП 25-75 перцентили (3,5-2,5 ng/ml ng/ml) к симптоматической терапии добавляется дроспиренон содержащий КОК в стандартном режиме 24/4; при Э/П перцентили >75 перцентили (>12,3) и АЛП <25 перцентили (<2,5 ng/ml) к симптоматической терапии добавляется дроспиренон содержащий КОК в пролонгированном режиме 72/4 и СИОЗС в лютеиновую фазу менструального цикла.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF ENDOCRINOLOGY**

**KHODJAEVA NODIRA VAHIDOVNA**

**CLINICAL-EPIDEMIOLOGIC ASPECTS AND PATHOGENETIC  
JUSTIFICATION OF METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF  
PREDMENSTRUAL SYNDROME**

**14.00.03 - Endocrinology**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)  
ON SCIENCE OF MEDICINE**

**TASHKENT – 2018**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with number B2017.2.PhD/Tib192.**

The dissertation was prepared at Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Endocrinology.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and Information educational portal «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Supervisor:** **Khaidarova Feruza Alimovna**  
Doctor of Science in Medicine,

**Official opponents:** **Khalimova Zamira Yusupovna**  
Doctor of Science in Medicine, Professor

**Ayupova Farida Mirzaevna**  
Doctor of Science in Medicine, Professor

**Leading organization:** **Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education**

The defense of the dissertation will be held on \_\_\_\_\_ «\_\_\_» 2018 at \_\_\_:\_\_\_ at the session of the Scientific Council DSc.27.06.2017PhD/Tib.30.02 at The Tashkent medical academy of. (Address: 100109, Tashkent, Farabi street, 2. Tel/fax: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@ mail.ru).

The dissertation is available at the Information Resource Centre of the Tashkent Academy of Medicine. (registered No. \_\_\_\_). (Address: 100109, Tashkent, Farabi street, 2. Tel/fax: (+99871) 150-78-25).

Abstract of the dissertation submitted on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018.  
(Registry protocol No. \_\_\_ of «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018).

**A.G. Gadaev**  
Chairman of the Scientific Council  
awarding scientific degrees, Doctor of  
Science in Medicine, Professor

**B.H. Shagzatova**  
Scientific Secretary of the Scientific  
Council awarding scientific degrees,  
Doctor of Science in Medicine, Professor

**S.I. Ismailov**  
Chairman of the Scientific Seminar at the  
Scientific Council awarding scientific  
degrees, Doctor of Science in Medicine,  
Professor



## **INTRODUCTION (Abstract of the doctor of philosophy (PhD) in philology)**

**The aim of the research** is going about the women of reproductive age from 18 to 45 years with a regular menstrual cycle.

**The object of the research** is clinico-anamnestic, hormonal, metabolic and psychological characteristics of women of reproductive age with a regular menstrual cycle.

**Scientific novelty of the research** consists in the following:

- relative risks of development of PMS are calculated and a prognostic matrix is developed taking into account the etiological fraction of a single factor.

- Estimated the importance of the estrogen-progesterone ratio in the severity of PMS and the prognosis of therapy.

- the pathogenetic role of the progesterone metabolite (allopregnanolone) in the development and severity of PMS is shown, and the criteria for selecting therapy depending on the minimum and maximum values of this metabolite are determined.

- The effectiveness of the standard and extended regimens of hormonal therapy of PMS was assessed.

**Implementation of research results.**

On the basis of the scientific results obtained to improve the diagnosis and treatment of premenstrual syndrome:

To improve the state of health, treatment and early preventive measures of premenstrual syndrome of severe severity, Methodological recommendations have been created: "Optimization of methods for diagnosis and treatment of premenstrual syndrome", which are implemented in practical health care (Opinion No. 8n-d / 49 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 10 November 2017) . These methodological recommendations allow early diagnosis to diagnose premenstrual syndrome in women of fertile age, to prevent its complications in women of the late reproductive period, and to prescribe pathogenetically selected therapy.

The results of studies to improve the diagnostic and prognostic criteria of premenstrual syndrome are introduced into practical health care, in particular, the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Obstetrics and Gynecology and the Samarkand Regional Endocrinology Dispensary (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-d / 49 of November 10, 2017) . The introduction of the results of the study significantly improved the diagnosis and prognosis of the development of premenstrual syndrome.

**The structure and volume of the dissertation.** The thesis is presented in 107 pages of typewriting format and consists of an introduction, own research, discussion of the results obtained, conclusions, practical recommendations and a list of literature review.

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

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Исмаилов С.И., Хайдарова Ф.А. Ходжаева Н.В., Рахманова Х.А. Медико – социальные аспекты предменструального синдрома // Проблемы биологии и медицины. – 2008. - №2. – С. 125-130 (14.00.00, №19)
2. Ходжаева Н.В., Хайдарова Ф.А. Роль половых стероидов в диагностике предменструального синдрома // Журнал Теоретической и Клинической Медицины. – 2013. - №\*. - С.120-123 (14.00.00, №3)
3. Ходжаева Н.В. Дроспиренон в лечении предменструального синдрома средней степени тяжести. // Журнал Теоретической и Клинической Медицины. – 2014. - №6. - С.156-161 (14.00.00, №3)
4. Khaidarova F., Khodjaeva N. Assessment of emotional psychological status and life quality in women with premenstrual syndrome under therapy with drospirenon // European Science Review. - Austria, 2016. - №3-4. – P. 216-217 (14.00.00. №19)
5. Feruza Khaidarova., Nodira Khodjaeva. Estradiol-progesterone ratio as a marker for premenstrual syndrome severit // European Science Review. - Austria, 2016. - №9-10. – P. 142-144 (14.00.00. №19)
6. Хайдарова Ф.А., Ходжаева Н.В. Особенности цитокинового профиля у женщин с предменструальным синдромом // Журнал Теоретической и Клинической Медицины. – 2017. - №3. - С.99-102 (14.00.00, №3)

**II бўлим (II часть, II part)**

7. Исмаилов С.И., Хайдарова Ф.А., Ходжаева Н.В. Состояние ренин-ангиотензин – альдостероновой системы у женщин с предменструальным синдромом // Международный эндокринологический журнал. – Украина, 2010.- №1(25). - С. 75-78.
8. Исмаилов С.И., Хайдарова Ф.А., Ходжаева Н.В., Гулева А.А. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось в патогенезе предменструального синдрома. // Международный эндокринологический журнал. – Украина, 2010.- №5(29). - С. 60-63.
9. Khodjaeva N., Khaidarova F.. Prevalence of premenstrual syndrome among women of child-bearing age with regular menstrual cycle // Medikal health and scince journal. – Praga, 2013. - Vol 14. – P. 2-3.
10. Хайдарова Ф.А. Ходжаева Н.В., Ахмедова М.С., Шарустамова .З.А. Метоболические аспекты предменстуального синдрома // Научно-практическая конференция «Метаболический синдром: этиопатогенез, диагностика и лечение». – Ташкент, 2011. – С. 139-140.
11. Хайдарова Ф.А. Ходжаева Н.В. Роль эстрогенов в патогенезе предменстуального синдрома // Научно-практическая конференция

«Современные профилактические аспекты укрепления репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста». - Андижан, 2010. – С. 575-576.

12. Хайдарова Ф.А. Ходжаева Н.В. Транзиторная инсулинорезистентность у женщин с предменструальным синдромом // Научно-практическая конференция «Метаболический синдром». - Ташкент, 2013. – С. 152-153.

13. Хайдарова Ф.А. Ходжаева Н.В. Состояние липидного обмена при предменструальном синдроме. // Научно-практическая конференция «Метаболический синдром». - Ташкент, 2013. – С. 153-154.

14. Хайдарова Ф.А. Ходжаева Н.В. Влияние предменструального синдрома на жировой обмен женщин //Материалы XIV всероссийского научного форума «Мать и Дитя». - Москва, 2013. – С. 412.

15. Хайдарова Ф.А. Ходжаева Н.В. Лечение предменструального синдрома комбинированным оральным контрацептивом, содержащим дроспиренон // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы репродуктивного здоровья». - Самарканд, 2013. - №4(75). – С. 105-106.

16. Nodira Khodjaeva, Feruza Khaidarova. Estradiol-progesterone ratio as a marker for premenstrual syndrome severity // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». - Баку, 2013. – С.29.

17. Nodira Khodjaeva. Mathematical modeling of premenstrual syndrome risk in women of child-bearing age // 16 World Congress of Gynecological Endocrinology. - Itali, 2014. – P. 27-28.

18. Ходжаева Н.В. Связь тревоги и депрессии с качеством жизни у пациентов с предменструальным синдромом // Материалы VIII международного конгресса по репродуктивной медицине. - Москва, 2014. – С. 87-89.

19. Хайдарова Ф.А. Ходжаева Н.В. Развитие депрессии и тревожного состояния под влиянием аллопрегнанолонa. // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». - Баку, 2016. – С.22-23.

20. Хайдарова Ф.А. Ходжаева Н.В, Музаффарова С.А. Изменение концентрации цитокинов у здоровых женщин в зависимости от фаз менструального цикла // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». - Баку, 2016. – С.74-75.

21. Хайдарова Ф.А. Ходжаева Н.В. Взаимосвязь цитокинов с аллопрегнанолоном у женщин с предменструальным синдромом. Медицинская Иммунология, Том 19, 2017. Санкт-Петербург, с167-168.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (01.02.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 08.02.2018 йил.  
Бичими 60x44 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табоғи 3,75. Адади: 100. Буюртма: № 33.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.