**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.29.01РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ЮСУПОВА УМИДА МАШАРИФОВНА**

**ТУҒРУҚДАН КЕЙИНГИ ДАВРДА БАЧАДОН**

**ИЧИ СПИРАЛИ ҚЎЙИЛГАН АЁЛЛАРДА АСОРАТЛАРНИ**

**ПРОГНОЗЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2019**

**УДК: 616.248+616.441-002-053**

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Юсупова Умида Машарифовна** |  |
| Туғруқдан кейинги даврда бачадон ичи спирали қўйилган аёлларда |  |
| асоратларни прогнозлаш ва олдини олиш ................................................... | 3 |
|  |  |
|  |  |
| **Юсупова Умида Машарифовна** |  |
| Прогнозирование и профилактика осложнений вставления ВМС у |  |
| женщин в послеродовом периоде …………………………………….……  | 21 |
|  |  |
|  |  |
| **Yusupova Umida Masharifovna** |  |
| Prediction and prevention of complications of insertion of the IUD in |  |
| women in the postpartum period ...................................................................... | 39 |
|  |  |
|  |  |
| **Эълон қилинган ишлар рўйхати** |  |
| Список опубликованных работ |  |
| List of published works ………………………………………….………… | 43 |

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.29.01РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ЮСУПОВА УМИДА МАШАРИФОВНА**

**ТУҒРУҚДАН КЕЙИНГИ ДАВРДА БАЧАДОН**

**ИЧИ СПИРАЛИ ҚЎЙИЛГАН АЁЛЛАРДА АСОРАТЛАРНИ**

**ПРОГНОЗЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.PhD/Тib58 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Илмий рахбар:** | **Аюпова Фарида Мирзаевна** |
|  | тиббиёт фанлари доктори, профессор |
|  |  |
| **Расмий оппонентлар** | **Каттаходжаева Махмуда Ҳамдамовна** |
|  | тиббиёт фанлари доктори, профессор |
|  |  |
|  | **Каримова Феруза Джавдатовна** |
|  | тиббиёт фанлари доктори, профессор |
|  |  |
| **Етакчи ташкилот:** | **Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази** |

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги **(**PhD**)** 27.06.2017. Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871)-2623314; е-mail: mail@tashpmi.uz).

Докторлик (PhD) диссертацияси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( -сон билан рўйхатга олинган). Манзил:100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй.Тел./факс: (+99871)-2623314.

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2019 йил «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А. В. Алимов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Э. А. Шамансурова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий

котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Д.И. Ахмедова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш

қошидаги илмий семинар раиси,

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**КИРИШ (фалсафа доктори диссертация (PhD) аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. «**Бутун дунёда аёллар соғлиғини сақлаш ва хавфсиз оналикни таъминлаш – замонавий тиббиётнинг асосий вазифаси. Буни бажаришдаги йўналишлардан бири режалаштирилмаган ҳомиладорлик профилактикаси, тиббий ва криминал абортлар сонини, абортдан кейинги она ўлимини камайтириш ҳисобланади. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БЖССТ) маълумотларига кўра, ҳозирги кунда бутун дунёда 60 млн. дан ортиқ аёл бачадон ичи воситаларидан (БИВ) фойдаланади, у оммалашуви бўйича фақат орал гормонал конт-рацептивларга ён босади»[[1]](#footnote-1). Ушбу контрацепция усулининг юқори самара-дорлиги, унинг аёл организмига салбий таъсири йўқлиги, спирал олингандан сўнг фертиллик тез тикланиши, ва шунингдек, ҳар қандай ижтимоий гуруҳларга қулайлиги, жинсий алоқага боғлиқ эмаслиги ва орал контрацептивларни қўллашдаги каби ҳар кунлик қабул қилиш назорати заруриятининг йўқлиги билан боғлиқ. Шу билан бирга БИСдан фойдаланувчи аёлларда кичик чаноқ аъзоларининг яллиғланиш холатлари кўп учрайди. Дунёда бачадон ичи воситасидан фойдаланувчи аёлларда кичик чаноқ аъзоларидаги яллиғланиш асоратларини ривожланиши ва уларни эрта аниқ-лаш мақсадида иммун тизимини ўрнини ўрганишга қаратилган бир қанча илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Шунга асосланиб яллиғланиш жараёнларида иммун тизимидаги яллиғланиш олди (IL-10) ва яллиғланишга қарши цитокинларни (IL-1, IL-6, TNF-α). Лимфоцитар тромбоцитар адгезияни (ЛТА) ва цитокинлар билан ЛТА нинг корреляцион боғлиқлигини ўрганиш алоҳида аҳамият касб этади.

Жаҳонда бачадон ичи спиралидан тўғри фойдаланишнинг самарадорлигини ошириш, туғруқдан сўнг турли муддатларда бачадон ичи спиралидан фойдаланишнинг асоратларни камайтириш юзасидан тадқиқотларга алоҳида аҳамият қаратилмоқда. Айни пайтда БИСдан постплацентар, туғруқдан сўнг 48 соат ичида ва 40 кундан кейин фойдаланиш тадбиқ қилинган бўлиб, шу даврлар мобайнида кичик чаноқ аъзоларининг яллиғланиш асоратларини эрта аниқлаш учун аёллар гуморал иммун холати, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар ва ЛТА миқдори ўзгаришларини, шунингдек БИС киритиш учун энг ҳавфсиз муддатини аниқлаш юзасидан олиб борилаётган тадқиқотларни амалга ошириш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз ахолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан репродуктив ёшдаги аёлларда ка-салликларни эрта аниқлаш, даволаш ва профилактикасини амалга оширишга муҳим аҳамият қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривож-лантириш бўйича чора-тадбирларида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсати-лаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, пат-ронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»[[2]](#footnote-2) каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар кичик чаноқ бўшлиғи аъзоларининг яллиғланиш асоратларини башоратлаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали яллиғланиш жараёнларини ва касалла-ниш кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ – 4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги , 2017 йил 16 мартидаги ПФ–4985-сонли «Шошилинч тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сонли *«*Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши-нинг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V1. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бачадон ичи контрацептивлари (БИК) Осиё, яқин Шарқ ва Лотин Америкаси (Coleman M.. 2017) ривожланаётган мамлакатларидаги репродуктив ёшдаги аёллар ўртасида кенг қўлланилади, улар ўртасида қўлланилиш сонига кўра Хитой (49%) (Mo J., 2015), (Thiery M, 2005), Тожикистон (68,9%) (О.Т. Олимова, 2005) ва Ўзбекистон (46%) (Д.А. Алиева, 2001) юқори ўринда туради, Россияда нисбатан кам фойдаланилади (12,8-18%) (Ф.С. Ревазова, 2000; И.Л. Алесина, 2011). Ушбу сақланиш усули қўллашга қарши кўрсатма бўлмаганда эмизикли аёллар учун танлов усули ҳисобланади (В.Н. Прилепская, 2000; В.В. Яглов, 2011). Шу билан биргаликда БИВ қўлланилганда экспульсия, яллиғланишли ўзгаришлар, ҳайз циклининг бузилиши каби ножўя реакциялар ва асоратлар ривожланади (Т.А. Макаренко, 2011) тадқиқотлари кичик чаноқ бўшлиғи органларининг яллиғланиш касалликлари ривожланиши ва морфологик ўзгаришлар билан оғир кечишини кўрсатган. Улар анамнезидаги яллиғланиш касалликлари, миома, аденомиоз мавжудлиги ҳисобга олинмаган, БИК қўлланилиши 5 йилдан ошганлиги (И. А. Кузнецова, 2015) кўпчилик аёлларда кузатилган.

Бачадон ичи воситаси эмизикли оналарга асоратли кўрсатмаси йўқ, чунки бу воситалар кўкрак сути миқдори ва таркибига, болалар бўйи ва тана вазни кўрсаткичларига таъсир қилмайди. Туғруқдан ва кесерча кесишдан сўнг аёлларда мис сақловчи БИВ қўллашдаги ножўя реакцияларга гипер-полименорея (2,7-19%), қориннинг пастки қисмида оғриқ (10,8%), ациклик қонли ажралмалар (8,1%) ва яллиғланишли асоратлар (1,6-2,7%) киради (Т.А. Макаренко ва б., 2011). БИВ репродуктив ёшдаги барча аёлларга кўрсатилган. БИВ ички ва ташқи жинсий аъзолардаги ўткир ва ўткир ости яллиғланиш жараёнларида, жинсий аъзоларнинг ўсма касалликларига шубҳа туғилганда, жинсий аъзолардан ноаниқ этиологияли қон кетишлар ва ҳомиладорликка шубҳа бўлганда абсолют қарши кўрсатма ҳисобланади.

Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БЖССТ)нинг мақсади бачадон ичи воситаси (БИВ) ва кичик чаноқ бўшлиғи аъзоларининг яллиғланиш касалликлари (КЧБАЯК) ўртасидаги боғлиқликни текширишга доир бир қатор тадқиқотлар ўтказган. Аниқланишича, бачадон бўшлиғига спирал қўйилгандан сўнг КЧБАЯК хавфи биринчи 20 кунда 6 марта юқори бўлган ва кейинги 8 йил давомида хавф паст бўлган (Т.А. Макаренко ва б., Асоратланмаган ва асоратланган БИВда цервикал канал ва қин микрофлораси турга оид таркиби кам ўрганилган. Бу билан бир қаторда БИВ жараёнида КЧБАЯК профилактикаси мақсадида БИВ қўлловчи репродуктив ёшдаги аёлларнинг иммунологик статусини ўрганиш лозим. Шундай қилиб ушбу масалаларга ечим топиш кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини ошириш, асоратлар частотасини камайтириш ва БИВ қўлланилишини кенгайтириш имконини беради.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.970005260 «Аёллар репродуктив саломатлигининг тиббий ва ижтимоий муаммолари» илмий тадқиқот лойихаси доирасида амалга оширилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** туғруқдан кейинги даврдаги асоратларни аниқлаш ва уларни туғруқдан кейинги даврда бачадон ичи контрацепциясидан фойдаланувчи аёлларда прогнозлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

бачадон ичи контрацепциясини постплацентар, туғруқдан сўнг 48 соат ичида ва 40 кундан кейин қўллашдан сўнг аёллар ҳолати ва хусусиятларини аниқлаш;

бачадон ичи воситасини постплацентар, туғруқдан сўнг 48 соат ичида ва 40 кундан сўнг қўллаган аёлларда яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори ўзгаришларини аниқлаш;

бачадон ичи воситасини постплацентар, туғруқдан сўнг 48 соат ичида ва 40 кундан сўнг қўллаган аёлларда лимфоцитар тромбоцитар адгезия миқдорини аниқлаш ва яллиғланиш олди цитокинлари миқдори билан ЛТА миқдори орасидаги коррелиатив боғлиқликни аниқлаш;

бачадон ичи воситасини постплацентар, туғруқдан сўнг 48 соат ичида ва 40 кундан сўнг қўллаган аёлларда NO-эргик тизим ҳолатини тизимли аниқлаш;

бачадон ичи воситасини постплацентар, туғруқдан сўнг 48 соат ичида ва 40 кундан сўнг қўллаган аёлларда асоратлар ривожланиш хавфи мезонларини аниқлаш ва келиб чиқувчи асоратларни прогностик харитасини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида тадқиқот Андижон шаҳар 2-туғруқ комплекси ва Тошкент шаҳар 9-туғруқ комплексига 2013-2014 йиллар давомида мурожаат қилган 128 нафар аёлларни клиник-лаборатор текширувига асосланиб, барча текширилган ҳомиладорлар фертил ёшда, оғир экстрагенитал касалликларсиз ҳамда таққослаш мумкин ёшда.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, бактериоскопик, иммунологик, биокимёвий ва статистик текширув усуллари қўлланилди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида периферик қон, эндометрий ва бачадон бўйни биоптатларини ўрганиш асосида бачадон бўйни патологияси диагностик ва прогностик мезонларини мукаммаллаштириш эҳтимоллигини илмий асослаш ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор БИС постплацентар, туғруқдан сўнг 48 соат ичида ва 40 кундан кейин қўйилган аёлларда асоратлар ривожланишининг ҳавфи бачадон ичи воситасини қўйилиш вақтига ва яллиғланиш жараёнларини келиб чиқиши билан боғлиқлиги аниқланган;

бачадон ичи спирали қўлланилиш муддатига кўра яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар ва NO-эргик тизимидаги ўзгаришлар бачадон ички муҳитини салбий томонга ўзгартириши ва натижада ўткир яллиғланиш жараёнларига олиб келиши исботланган;

лимфоцитар тромбоцитар адгезия микдорининг пасайиши кичик чаноқ бўшлиғи аъзоларининг яллиғланиш жараёнларига олиб келиши ва шу асосида иммунокомпонент ҳужайраларнинг яллиғланиш ўчоғига харакатининг ортиши аниқланган;

бачадон ичи воситасини туғруқдан кейин постплацентар, 48 соат ичида ва 40 кундан кейин киритилганда асоратлар ривожланиш хавфини баҳолаш учун прогностик жадвал турли хавф омиллари бирга келганда асоратлар ривожланиш эҳтимоллигини миқдорий баҳолаш имконини бериб, асоратлар ривожланмаслиги эҳтимоллиги хавфнинг суммар кўрсаткичи (26,1÷45,9) гача паст диапазонда, (46,0÷65,7) ўртача диапазонда, (65,8÷85,4) юқори диапазонда асорат ривожланиш эҳтимоллиги бўлиши аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

бачадон ичи контрацептивларидан фойдаланувчи репродуктив ёшдаги аёлларда яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар, лимфоцитар-тромбоцитар адгезия ва NO- эргик тизимдаги ўзгаришлар ҳолати исботланган;

иммунологик ва биокимёвий таҳлиллар натижаларига кўра кичик чаноқ бўшлиғи аъзолари яллиғланиш касалликлари ривожланиш хавфи ва превентив даволаш муддати аниқланган;

туғруқдан кейинги даврда БИС қўйилган аёлларда аниқланган асоратларни келтириб чиқарувчи омиллар натижасида прогностик жадвалдан фойдаланилди. Прогностик хаританинг электрон кўриниши хам ишлаб чиқилди. Бу соғлиқни сақлаш тизимининг биринчи таркибий қисми врачлари учун ишлаб чиқилди ва бу мобил телефонга ўрнатилиб асоратларни келиб чиқиш хавфини аниқлаб беради.

**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 ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий ахамияти шундаки, турли муддатларда бачадон ичи спиралини қўллашда билимларни кенг қўллаш, репродуктив ёшдаги аёлларда NO-эргик тизим кўрсаткичлари даражасида, ЛТА ва яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар ўртасидаги муносабатларни турли даврларда фойдаланиш бўйича билимларни кенгайтиришдан республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш билан изохланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, бачадон ичи спирали киритилишида асоратларнинг ривожланиши ва уларнинг олдини олишни назарда тутади, айниқса, туғруқдан 40 кундан кейинги ҳолат учун оптимал вақтни белгилаш муҳимдир. Бу погностик харита ва унинг электрон кўриниши асосида туғруқдан кейинги даврда БИС киритилгандан кейин келиб чиқувчи асоратларни эрта аниқлаш ва олдини олишда долзарб аҳамиятга эга эканлиги билан изохланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Туғруқдан кейин турли муддатларда бачадон ичига БИС киритилганда келиб чиқувчи асоратларни эрта аниқлаш ва ташхислашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Бачадон ичи контрацепцияси» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 27 апрелдаги 8H-3/58-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома асорат белгиларининг ривожланишига олиб келадиган асосий омиллар, уларнинг ривожлантириш механизмини аниқлаш имконини берган. Натижалар тиббий ёрдам сифатини оширади, асоратларни камайтиради, аёллар ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади.

Прогностик хаританинг электрон кўриниши соғлиқни сақлаш тизимининг бирламчи бўғини врачлари учун ишлаб чиқилган бўлиб, мобил телефон орқали асоратлар келиб чиқишини эрта аниқлаш соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, тадқиқот натижалари Андижон вилояти Перинатал маркази ва Андижон шаҳар 1-туғруқ комплекси фаолиятига тадбиқ этилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси**. Ушбу изланиш натижалари ­6 та илмий-амалий конференцияда кўриб чиқилган, шу жумладан, 2 та халқаро, 4та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги**. Диссертация мавзу-си бўйича жами 15 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўрта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 104 бетни ташкил этади.

**ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида диссертация мавзуси долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республикасидагифан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқи-қотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг “**Аёлларга туғруқдан кейинги даврда БИВ қўйиш-нинг асоратларини прогностик ва профилактик аспектларининг замо-навий ҳолати**” деб номланган биринчи бобида назарий жиҳатлар ва тизимли тадқиқотлар таҳлил қилиниб, БИВ киритишда асоратларни аниқлаш ва оқибатлари тавсифланган. БИСнинг киритилишига олиб келадиган асосий қийинчиликлар бўйича тадқиқотлар олиб борилган. Контратцепция усул-ларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган. Адабиётлар таҳлили асосида ушбу муаммо бўйича ечилмаган вазифалар аниқланган.

Диссертациянинг **“Бачадон ичи воситаси қўллаган аёлларни клиник хусусиятлари ва тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида клиник материалларнинг умумуй тавсифи берилган ва тадқиқот усуллари аниқланган. Тадқиқот 2013-2014 йиллар мобайнида Андижон шаҳардаги туғруқ мажмуаси ва 9- рақамли туғруқ мажмуасига қабул қилинган, таққослаш ёшидаги 128 нафар аёлларнинг клиник ва лаборатория текширувига асосланади. Фертил ёшидаги барча ҳомиладор аёлларнинг солиштирма ёшдаги оғир эктрагенитал патологиясиз текшируви.

Ҳомиладорликнинг охирида барча аёллар мис сақловчи бачадон ичи спирали (Си-Т 380А) қўйиш вақтига боғлиқ ҳолда уч гуруҳга бўлинган.

Ҳомиладорликдан сўнг барча аёллар мис сақловчи бачадон ичи спирали (Сu-Т 380 А) (БИС) қўйилган вақтига кўра 3 гуруҳга ажратилди:

1-гуруҳга БИС постплацентар қўйилган 37 (28,9%) нафар аёл кирди, 2-гуруҳга спирал туғруқдан сўнг 48 соат ичида қўйилган 47 (36,7%) нафар аёл, 3-гуруҳга БИС туғруқдан 40 кун кейин қўйилган 44 (34,4%) нафар аёл кирди.

Лаборатор таҳлилларни адекват баҳолаш учун солиштириш мумкин бўлган ёшдаги 40 нафар соғлом аёллар ҳам текширилди. Аёлларда БЖССТ тиббий мезонларига кўра (Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2000) БИС қўйишга қарши кўрсатмалар бўлмади. Кузатув остидаги барча аёллар чуқурлаштирилган клиник текширувдан ўтказилди, соматик, акушерлик ва гинекологик анамнезлар йиғилди, шунингдек, ёши, менархе, репродуктив система ҳолати ҳисобга олинди.

Микробиологик текширув 2-туғруқ комплекси бактериологик лабора-ториясида ўтказилди (лаборатория мудири Ё.Ф. Абдуллаева). қин ва цервикал каналдан олинган суртмалар текширилди. Бундан ташқари, аёлларни текши-риш комплексига қин, цервикал канал ва уретра ажралмасини бактериоскопик текшириш ҳам киритилди.

УТТ - туғруқдан кейин постплацентар, 48 соат ичида ва 40 кундан кейин бачадон ва бачадон ортиқлари текшируви «Sone-Scope-30» (Германия), «ALOKA» (Япония), «Interscan» (Япония) аппаратларида барча гуруҳ ҳомиладорлари даволанган ҳомиладорлар патологияси бўлимида ўтказилди (Н. С.Кадырова). ички жинсий органлар ҳолати ўрганилди, бачадон ўлчамлари ва қўшни органларга нисбати, бўшлиқлари сони ва ўлчами, бачадон ортидаги бўшлиқда ва қорин бўшлиғида экссудат бор-йўқлиги текширилди.

Азот оксиди (NO) даражасини нитрат ва нитритлар метаболитлари суммаси бўйича П.П. Голиков томонидан келтирилган усулда аниқладик.

Тадқиқот давомида олинган маълумотлар Pentium-IV компьютерида Microsoft Office Excel-2012 дастурининг статистик ишлов бериш функциялари ёрдамида статистик ишлов берилди.

Диссертациянинг “**БИВни киритиш муддатига боғлиқ холда бачадон ичи контрацепциясини клиник-иммунологик жиҳатлари**” деб номланган учинчи бобида 128 нафар аёлнинг клиник ва лаборатор текширув натижалари, текшириш натижалари ва лаборатория тадқиқотлари натижаларини тақдим етади. Аёлларнинг клиник ва анамнез кўрсаткичлари, преморбид фони ўрганилди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, яллиғланиш олди қон зардобидаги цитокинлар даражаси назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан кам фарқланди.

**1-жадвал**

**Динамикада БИВ билан аёллар қон зардобида яллиғланиш олди цитокинлар миқдориM±m.пг/мл**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Кўрсаткичлар | НГ (n=40) | 1 гуруҳ (n=37) | 2 гуруҳ(n=47) | 3 гуруҳ(n=44) |
| **БИВ киритишдан олдин** |
| IL-1βпг/мл | 9,39±0,78 | 10,2±0,03 | 10,5±0,05 | 9,98±0,15 |
| IL-6пг/мл | 2,34±0,21 | 2,37±0,05 | 2,36±0,04 | 2,40±0,06 |
| TNF-αпг/мл | 3,44±0,31 | 3,46±0,23 | 3,49±0,02 | 3,43±0,07 |
| IL-10пг/мл | 12.2±0.44 | 5,0±0,25 | 4,9±0,12 | 4,83±0,21 |
| **3 ойдан сўнг** |
| IL-1β,пг/мл | 9,39±0,78 | 16,11±0,04\*\*\* | 16,83±0,08\*\*\* | 18,24±0,09\*\*\* |
| IL-6,пг/мл | 2,34±0,21 | 3,02±0,09\*\* | 3,11±0,02\*\*\* | 4,23±0,03\*\*\* |
| TNF-α,пг/мл | 3,44±0,31 | 6,55±0,19\*\*\* | 6,63±0,04\*\*\* | 6,75±0,04\*\*\* |
| IL-10 пг/мл | 12.2±0.44 | 6,25±0,21\*\*\* | 5,7±0,05\*\*\* | 8,0±0,07\*\*\* |
| **6 ойдан сўнг** |
| IL-1β,пг/мл | 9,39±0,78 | 15,22±0,03\*\*\* | 18,6±0,15\*\*\* | 11,5±0,11\* |
| IL-6,пг/мл | 2,34±0,21 | 2,41±0,06 | 2,12±0,02 | 2,08±0,01 |
| TNF-α,пг/мл | 3,44±0,31 | 4,83±0,20\*\*\* | 4,33±0,03\* | 4, 65±0,06\*\*\* |
| IL-10 пг/мл | 12.2±0.44 | 6,6±0,18\*\*\* | 6,2±0,16\*\*\* | 9,6±0,19\* |
| **1 йилдан сўнг** |
| IL-1β,пг/мл | 9,39±0,78 | 12,9±0,04\*\*\* | 15,5±0,14\*\*\* | 11,4±0,07\* |
| IL-6,пг/мл | 2,34±0,21 | 2,7±0,03 | 2,85±0,04\*\* | 2,55±0,05 |
| TNF-α,пг/мл | 3,44±0,31 | 3,59±0,04 | 3, 45±0,03 | 3,71±0,07 |
| IL-10 пг/мл | 12.2±0.44 | 6,95±0,09 | 6,8±0,08 | 10,0±0,09 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Изоҳ:** | \* - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқ аҳамиятли (\*-P<0,05; \*\* - P<0,01; \*\*\* - P<0,001) |

Кейинчалик, БИВ киритилгандан 3 ойдан сўнг, асосий гуруҳдаги текширилган аёллар қон зардобидаги IL-6 даражаси назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан, назорат гуруҳидаги аёллар кўрсаткичи даражасигача пасайган, IL-1β меъёридан юқори 1,53 ва 1,49 марта ортган, TNF-a 1,4 ва 1,29 марта ортган. Бу эндометриядаги гистологик ўзгаришларга тўғри келди (1-жадвал).

6 ойгача бўлган муддатда аёллар гуруҳида ўрганилаётган цитокинлар даражаси юқори бўлди, 6 ойдан сўнг меъёрий кўрсаткичлар даражаси кузатилди. Шундай қилиб, IL-1β 1-, 2- ва 3- гуруҳларда 40 чи кунидан меъёрий кўрсаткичлар даражаси 1,55, 1.9 ва 2.1 мартани ташкил этди. Бундан ташқари, тадкиқотларда кейинги муддатларида интерлейкиннинг юқори кўрсаткичи сақланди. Назорат гуруҳига нисбатан,тадқиқотнинг 6 чи ойига бориб назорат гуруҳига нисбатан 1,39, 1,42, 1,64, марта ортди. Бундан ташқари,улар яллиғланиш жараёнлари аниқланмаган аёллар гуруҳидан фарқланиб, уларда яллиғланиш ҳолати аниқланмади. Адабиётларда ёритилишича, IL-1β кўп функционал цитокин бўлиб, носпецифик ҳимоя ва специфик иммунитетни бошқарилишида, ривожланишида иштирок этиб, патоген омиллар таъсиридан организм ҳимоя реакциясига киришади. IL-1β яллиғланиш, иммун жараёнларни бошқариб фаоллаштиради, нейтрофиллар, Т ва В лимфоцитлар, ўткир босқичдаги оқсиллар синтезини, цитокинлар (IL-2, -3, -6, TNF-a) адгезия молекуласи (Е-селектинлар), прокогулиянт, простагландинларни стимуляция қилади

Кузатувдаги беморларимизда IL-1β даражаси ортган, балки бу пре- IL-1β жараёнини СД40 лиганда ёрдами билан эндотелиал ҳужайраларидан фаол цитокинларнинг биологик ажралиши билан боғлиқ. Шу вақтда IL-6 кўрсаткичи кам даражада ўзгарди ва 40 чи куни унинг миқдори ортди 2- ва 3-гуруҳларда анча ортди.

Таъкидлаш лозимки 3 ойга бориб, 3- гуруҳда цитокинлар миқдорининг етарлича ортиши кузатилди, шунинг учун назорат гуруҳидаги кўрсаткичилардан етарлича фарқ қилди. Уларда яллиғланиш жараёни аниқланмади. Кузатувнинг 6 ойига бориб барча гуруҳларда кўрсаткич назорат гуруҳидан фарқ қилмади. Айтиш лозимки, IL-6 ўткир босқичда оқсиллар синтезини индуцирлайди. Шу билан биргаликда (IL-1β вa TNF-a) цитокин яллиғланишга киритиш мумкин. Адабиётларда ёритилишича IL-6 инсон эндотелиал ҳужайрасида мРНК c-sis даражасининг етарлича ортишини чақиради, томир эффекти яллиғланишига олиб келади.

Шу билан бирга IL-6 қийматлари анча паст даражада ўзгарган ва 40-кунда назорат қийматлари сезиларли даражада ошган, 2- ва 3-гуруҳларда анча аниқ. Айтиш керакки, 3 ойлик даврда ушбу цитокин таркибида фақатгина 3-гуруҳда сезиларли даражада кўпайиш кузатилган ва улар яллиғланиш жараёни бўлмаган аёллар гуруҳининг қадриятларидан ишончли фарқ қилган.

Кузатувлар охирида (6-ой) барча гуруҳларда назоратдан фарқ қилмади, IL-6 ўткир даврдаги оқсилларни синтезини индуцирлайди ва шунинг учун (шунигдек, IL-1β вa TNF-a) цитокинларига ҳам тегишли бўлиши мумкин. Адабиётлар маълумотларига кўра, IL-6 инсон эндотелиал ҳужайраларида мРНК С-sis ген даражасининг сезиларли даражада ортишига сабаб бўлади.

2-жадвал

**Лимфоцитар-тромбоцитар адгезиясининг ўзгариши**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Гуруҳлар** | **Лимфоцитлар,****абс. 109/л** | **Лимфоцитар-тромбоцитар****адгезияси** | **Адгезия даражаси** |
| ниспи., % | абс. ×109/л |
| НГ | 2,05±0,05 | 14,0±0,03 | 0,66±0,01 | 3,18±0,09 |
| **БИВ қўйиш олдидан** |
| 1 гуруҳ,n=18 | 1,97±0,04 | 2,0±0,02\*\*\* | 0,11±0,02\*\*\* | 1,22±0,04\*\*\* |
| 2 гуруҳ n=12 | 1,96±0,03 | 2,3±0,04\*\*\*^^^ | 0,15±0,02\*\*\* | 1,27±0,05\*\*\* |
| 3 гуруҳ n=22 | 1,98±0,01 | 2,6±0,01\*\*\*^^^ | 0,14±0,03\*\*\* | 1,25±0,06\*\*\* |
| **3 ойдан сўнг** |
| 1 гуруҳ,n=18 | 1,92±0,03 | 2,8±0,05\*\*\*^^^ | 0,13±0,01\*\*\* | 1,32±0,03\*\*\* |
| 2 гуруҳ n=12 | 1,94±0,04 | 2,5±0,03\*\*\*^^^ | 0,12±0,03\*\*\* | 1,31±0,02\*\*\* |
| 3 гуруҳ n=22 | 1,93±0,01 | 2,9±0,01\*\*\*^^^ | 0,17±0,02\*\*\* | 1,36±0,03\*\*\* |
| **6 ойдан сўнг** |
| 1 гуруҳ,n=18 | 1,91±0,07 | 3,1±0,08\*\*\*^ | 0,22±0,08\*\*\* | 1,56±0,14\*\*\* |
| 2 гуруҳ n=12 | 1,94±0,02 | 3,5±0,09\*\*\*^^^ | 0,17±0,07\*\*\* | 1,62±0,011\*\*\* |
| 3 гуруҳ n=22 | 1,92±0,05 | 4,6±0,19\*\*\*^^^ | 0,29±0,02\*\*\* | 1,86±0,09\*\*\* |
| **1 йилдан сўнг** |
| 1 гуруҳ,n=18 | 1,89±0,14 | 5,2±0,11\*\*\*^^^ | 0,33±0,04\*\*\* | 1,9±0,02\*\*\* |
| 2 гуруҳ n=12 | 1,92±0,11 | 4,9±0,09\*\*\* | 0,30±0,03\*\*\* | 2,1±0,01\*\*\* |
| 3 гуруҳ n=22 | 1,96±0,05 | 5,9±0,13\*\*\* | 0,35±0,01\*\*\* | 2,4±0,03\*\*\* |
| **Изоҳ:** | \* - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқ аҳамиятли (\*-P<0,05; \*\* - P<0,01; \*\*\* - P<0,001) |

Қон пластинкасининг лимфоцитларга лимфоцитар-тромбоцитар адгезияси ишончли ва юқори маълумотли тест ҳисобланиб, иммунитет ва гомеостаз тизими ҳолатини тушуниш имконини беради. Тромбоцит ва лейкоцитларнинг ўзаро таъсири муҳим жараён ҳисобланиб, зарарланган соҳада лейкоцитлар миграцияси ва иммун, реператив жараёнлар ривожланишини таъминлайди. Ҳозирги пайтда таъкидланишича, тромбо-цитлар нейтрофил, эозинофил, моноцит ва лимфоцитларга ёпишиши мумкин.

Лимфоцитлар ҳужайра ва гуморал адаптив иммунитетининг асосий иштирокчиси сифатида эътиборимизни тортди. Тадқиқотимизда лимфоцитар-тромбоцитар адгезияси қанақа вазифа бажаради, турли касалликларни иммунстимулловчи ва иммунмодулловчи препаратлар билан даволашда клиникада қандай қўллаш мумкинлигига жавоб беришга ҳаракат қилдик. Маълум бўлишича, лимфоцитлар тромбоцитлар билан агрегат ҳосил қила олади (лимфоцитар тромбоцитар агрегатлар, ёки ЛТА).

Соғлом одамларда лимфоцитлар умумий майдонида ЛТА ўртача 14,0% топилган. Кўрсатилишича, қон пластинкаси билан СD3+ и CD4+ (Т-хелперлар, Тh), маркерларини қўллайдиган Т-лимфоцитлар агрегатлар ҳосил қилади, шунингдек СD16+ ҳужайралари (NK-лимфоцитлар). Лимфоцитлар инкубациясидан сўнг IL-2 билан ЛТА миқдори 4 мартага ортди. Лимфоцитларнинг моноклонал Ат билан IL-2га қарши дастлабки инкубацияси ЛТА ҳосил бўлишини NK-лимфоцитлар учун тўхтатиб, Тh да бу функцияни етарлича тормозлайди (2-жадвал).

Таъкидланишича, IL-2 тромбоцитлар ва лимфоцитлар маркерлари билан ўзаро таъсир индуктори ҳисобланади CD4+ и CD16+.

3-жадвал

**Цитокинлар ва ЛТА орасидаги боғлиқликни аниқлаш натижалари**

|  |  |
| --- | --- |
| ЛТА | **Жойлаштиришгача** |
| **1 гуруҳ** | **2 гуруҳ** | **3 гуруҳ** |
|  | IL-1β | IL-6 | TNF-α | IL-1β | IL-6 | TNF-α | IL-1β | IL-6 | TNF-α |
| нис | 0,12 | -0,29 | -0,57 | -0,11 | -0,46 | -0,34 | -0,03 | 0,02 | -0,19 |
| абс | -0,43 | 0,48 | 0,35 | -0,05 | -0,21 | 0 | 0,30 | 0,24 | -0,07 |
|  | **3 ойгачадан сўнг** |
| нис | 0,18 | 0,15 | -0,02 | -0,36 | 0,59 | -0,27 | 0,20 | -0,09 | -0,01 |
| абс | 0,07 | -0,06 | 0,23 | 0,04 | -0,14 | 0,19 | 0,15 | 0,17 | 0 |
|  | **6 ойгачадан сўнг** |
| нис | 0,20 | -0,07 | 0,15 | -0,41 | -0,17 | -0,03 | -0,43 | -0,04 | 0,09 |
| абс | -0,26 | 0,06 | 0,03 | -0,05 | -0,03 | -0,1 | -0,17 | -0,16 | 0,22 |
|  | **1 йилдан сўнг** |
| нис | 0,17 | 0,08 | 0,41 | 0,10 | -0,54 | -0,37 | 0,04 | -0,06 | -0,28 |
| абс | -0,20 | -0,04 | 0,14 | 0,04 | -0,39 | 0,07 | -0,03 | -0,08 | -0,14 |

**Изоҳ:**r=0,29 P<0,05, r=0,37 P<0,01, r=0,45 P<0,001

Лимфоцитлар инкубациясидан сўнг IL-2 билан ЛТА миқдори 4 мартага ортди. Лимфоцитларнинг моноклонал Ат билан IL-2га қарши дастлабки инкубацияси ЛТА ҳосил бўлишини NK-лимфоцитлар учун тўхтатиб, Тh да бу функцияни етарлича тормозлайди. Таъкидланишича, IL-2 тромбоцитлар ва лимфоцитлар маркерлари билан ўзаро таъсир индуктори ҳисобланади CD4+ ва CD16+.

Соғлом инсонларда IL-1β билан умумий қон инкубацияси ЛТА миқдорига нисбатан 2,5 марта ортади, бунда IL-8 ва TNF-α лимфоцитларни қон пластинкалари билан ўзаро боғланиш хусусиятини ўзгартирмайди.

Тромбоцитларнинг лимфоцитларга адгезияси экстрацеллюляр матрикс суюқлик оқимида дарҳол ортади IL-1β. Яллиғланишда лимфоцитларни ўз юзасига тромбоцитларни бириктириш хусусияти пасаяди. Лимфоцитар-тромбоцитар адгезия даражаси ва кўрсаткичи, яллиғланишда лимфоцитлар ўзгариши билан таққослаганда иммунокомпетент ҳужайралар ҳақида маълумот беради.

Тромбоцитлар суюқлик оқимида экстрацеллюляр матриксга лимфоцитлар адгезиясини стимуллайди. Бунда экстрацеллюляр матрикс юзасида шаклланган лимфоцитар-тромбоцитар кластерлар, лимфоцитлар адгезияси бош триггерлари ҳисобланади. Яллиғланишда яллиғланиш олди цитокинлар юқори концентрацияси фонида лимфоцитар-тромбоцитар адгезиясининг пасайишини, яллиғланиш ўчоғида лимфоцитлар миграция-сининг кучайиши деб қараш мумкин (3-жадвал).

4-жадвал

**БИС қўйилган аёлларда қон зардобида оксид азот миқдори,**

**M±m,нмоль/мл**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Кўрсаткичлари  | НГ (n=40) | 1 гуруҳ (n=37) | 2 гуруҳ (n=47) | 3 гуруҳ (n=44) |
| **БИС қўйишдан олдин** |
| NO нмоль/мл | 5,3±0,4 | 5,2±0,5 | 5,1±0,03 | 5,2±0,2 |
| ONOO-, нмоль/мл | 2,4±0,2 | 2,3±0,08 | 2,5±0,02 | 2,6±0,07 |
| **6 ойдан сўнг** |
| NO нмоль/мл | 5,3±0,4 | 3,7±0,1\*\*\* | 4,0±0,05\*\*\* | 4,3±0,3\*\*\* |
| ONOO- нмоль/мл | 2,4±0,2 | 3,9±0,03 | 3,4±0,04 | 3,3±0,03 |
| **1 йилдан кейин** |
| NO нмоль/мл | 5,3±0,4 | 3,3±0,3\*\*\* | 3,8±0,4 | 5,2±0,6 |
| ONOO- нмоль/мл | 2,4±0,2 | 5,2±0,06 | 4,9±0,09 | 2,5±0,03 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Изоҳ:** | \* - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқ аҳамияти (\* - P<0,05; \*\* - P<0,01; \*\*\* - P<0,001) |

Фаоллашган лимфоцитлар тромбоцитлар адгезиясини кучайтиради ва ретракция туфайли зарарланган томир девори орқали, зарарланган соҳага ўтади. Бунда қон пластинкалари трофик ва реператив функцияни амалга ошириб, атроф-муҳитга қатор ўсиш омилларини ажратади. Биз ЛТА ва иммун кўрсаткичлари орасида коррелатив боғлиқлик борлигини аниқладик. Ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, бу кўрсаткичлар орасидаги боғлиқлик ишончли манфий, асосан ўртача боғлиқликдир. Туғруқдан 40 кундан сўнг БИС қўйилганда ЛТАнинг камайиши лимфоцитларнинг зарарланган ўчоққа кучли миграцияси туфайли юз беради.

Қон пластинкаларининг ўзи, лимфоцитлар Т-хелперлар билан мулоқотни кучайтириб, тромбоцитлардан IL-1 молекуласини ажралишини стимуллайди. Кейингисининг таъсири остида Т-ҳужайра хелпер фаоллигини оширувчи ва табиий киллерларни стимулловчи IL-2 секрециясини стимуллайди.

No организмни ички муҳитига тааллуқли бўлиб, организмни иш фаолиятига таъсир қилади. NO иштирокида ҳужайрадаги оқсил синтези тўхтайди, атипик ҳужайралар пролиферацияси пасаяди. Шу билан бирга No маҳсулотларинг етишмаслиги ёки парчаланишини тезлашуви яллиғланиш жараёнларига олиб келади. Шунинг учун бачадон ичи воситаси қўллаганда NO и ONOO- ўзгариши қизиқиш уйғотди. Биз томондан ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 6 ойдан кейин қондаги оксид азотнинг қолдиқ маҳсулотларинг миқдори 1 гуруҳдаги аёлларда 3.7, 2 чи гуруҳдаги аёлларда 4.0 гача, 3 чи гуруҳда эса 4,3(P<0,001) гача пасайди.

Кейинчалик 1 йилнинг охирига келиб бачадон спиралидан фойдаланувчиларда ушбу метаболит миқдори аста-секин пасайган. 1-гуруҳда 3,3 гача (Р<0,01), лекин назорат кўрсаткичига етмайди 34,3%. 2-гуруҳида оксид азот миқдори 3,8гача пасайган, лекин бу ҳали норма кўрсаткичига етгани эмас (Р>0,05).

3-гуруҳда оксид азот миқдори 5,2, назорат кўрсаткичларига деярли тенглашган, 1 йилдан сўнг эса назорат кўрсаткичлари билан бир хил бўлган. Бу эса шундан далолат берадики, туғруқдан 40 кун ўтгач, бачадон ичи воситасини киритиш ўзининг афзалликларига эга.

Шундай қилиб, қон зардобида БИС қўйилгандан сўнг 6 ой ўтгач, азот оксиди миқдори яққол пасаяди, лекин бир йилдан сўнг 3-гуруҳда назорат гуруҳи билан тенглашади. Бу шундан далолат берадики, туғруқдан 40 кун ўтгач, БИСни киритиш энг мақбул даврдир, чунки бачадон тўлиқ қисқариб нормага келган бўлади.

Диссертациянинг **«Туғруқдан кейинги даврда аёлларда БИВ киритишнинг асоратларининг олдини олиш ва прогнозлаш»** деб номланган тўртинчи бобида туғруқдан кейинги даврда турли муддатларда БИС киритилганда келиб чиққан асорат сабаблари кўриб чиқилди. БИВ билан боғлиқ бўлган асоратлар 2 гуруҳга бўлинди: киритиш пайтида келиб чиқадиган асоратлар, контрацепция жараёнида юзага келадиган асоратлар (5 жадвал).

БИВнинг киритилиши билан 3-гуруҳидаги 1 (2,3%) нафар аёлда бачадон бўйнининг йиртилиши, 1-гуруҳидаги 4 (10,8%) нафар aёлда бир оз қон кетиш кузатилди, сўнг 2- гуруҳдаги 3 нафар (6,4%) ҳамда 3- гуруҳдaги 2 нафар (4,5%) аёлларга БИВ постплацентар киритилди. Эндометриоид бачадонга эга бўлган 1 нафар (2,3%) aёлда бачадон перфорация кузатилди ва тикилди.

Контрацепция жараёнида БИВ киритгандан сўнг бир оз оғриқ кузатилди, лекин улар даволашсиз бир неча соатдан сўнг ўтиб кетди: 6 нафар 1-гуруҳ (16,2%) 7 нафар (14,9%) 2-гуруҳда ва 5 нафар (11,4%) 3-гуруҳ аёлларда оғриқ кузатилган. Оғриқлар ҳайз оралиғида ва ҳайз даврида 10,3-12,1% ҳолларда кузатилган, оғриқ кўп ҳолларда ёш, туғмаган аёлларда кузатилиб, тухумдон гипофункцияси асосида гиперпростагландинемия туфайли бачадоннинг кисқариш фаоллиги ортган.

Агар оғриқ интенсив ва доимий характерда бўлса, бачадон ичи воситаси размери тушмаганлигидан бачадон бўшлиғининг етарлича кенгайиши ёки бачадон перфорацияси каби жиддий асоратлар ҳақида ўйлашимиз мумкин. Контрацептив экспульсия БИВ киритилган куни ёки 1-3 ойдан сўнг кузатилади. Оғриқни қиёслашда УТТ асосий рол ўйнаб, воситанинг бачадон бўшлиғидаги ёки орқа томонда жойлашувини аниқлаб беради. Ҳозирги пайтда қатор соматик касалликларни прогнозлаш ва ташхислаш усулларини ҳисоблаш ишлаб чиқилган, бироқ аёлларда туғруқдан кейинги БИВ киритиш асоратлари ривожланишини прогнозлаш ўтказилмаган.

**5-жадвал**

**БИВ киритиши билан боғлиқ бўлган асоратлар**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Асоратлар**  | **1 гуруҳ (n=37)** | **2 гуруҳ (n=47)** | **3 гуруҳ (n=44)** |
| абс | % | абс | % | абс | % |
| **Киритиш пайтида келиб чиқадиган асоратлар** |
| Бачадон бўйни йиртилиши | 1 | 2,7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Қон кетиши | 4 | 10,8 | 3 | 6,4 | 2 | 4,5 |
| Бачадон перфорацияси | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2,3 |
| **Контрацепция жараёнида юзага келадиган асоратлар** |
| Оғриқ синдроми | 6 | 16,2 | 7 | 14,9 | 5 | 11,4 |
| Ҳайз ҳажмининг ва да-вомийлиги кўпайиши | 5 | 13,5 | 6 | 12,8 | 3 | 6,8 |
| Менометроррагии | 0 | 0,0 | 1 | 2,1 | 2 | 4,5 |
| БИВ экспульсияси | 13 | 35,1 | 14 | 29,8 | 4 | 9,1 |
| Яллиғланиш асоратлари | 3 | 8,1 | 2 | 4,3 | 1 | 2,3 |
| Ҳомиладорлик бошланиши | 1 | 2,7 | 1 | 2,1 | 0 | 0,0 |

Биз туғруқдан кейинги даврда турли муддатларда постплацентар, туғруқдан кейин 48 соат ичида ва 40 кундан сўнг БИС киритилганда асоратлар келиб чиқиш хавфини аниқлаш учун прогностик харита ишлаб чиқдик.

Байеснинг эҳтимоллик усулига асосланган, Е.Н.Шиганнинг интенсив кўрсаткичларни меъёрлаштириш (ИКМ) усулидан фойдаланиб, анамнез, клиник симптоматика маълумотлари бўйича прогностик матрицалар ишлаб чиқилди. Омилларнинг аҳамияти ва уларнинг изчиллиги нисбий хавф (R) кўрсаткичини қўллашни аниқлади. Бу кўрсаткич ҳар бир алоҳида омил чегарасида кўрсаткичнинг интенсивлик миқдори бўйича максималдан (c) минималгача (d) бўлган нисбатини ўзида сақлади (*R=c/d*).

**6-жадвал**

**Асоратлар ривожланиш хавф омилларини комплекс баҳолаш учун прогностик харита**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Хавф омиллари |  | % | НИП | R | Х |
|  | мин | Мах |
| Бачадон бўйни ёрилиши | бор | 42,1 | 0,598 | 6,75 | 4,01 | 4,01 | 11,2 |
| йўқ | 15,3 | 1,118 | 11,2 |
| Қон кетиш | бор | 26,7 | 0,367 | 4,85 | 1,88 | 1,88 | 8,63 |
| йўқ | 5,5 | 1,78 | 8,63 |
| Бачадон перфорацияси | бор | 73,3 | 0,707 | 1,92 | 1,36 | 1,36 | 2,61 |
| йўқ | 38,2 | 1,357 | 2,61 |
| Оғриқ синдром | бор | 22,2 | 0,300 | 6,17 | 1,85 | 1,85 | 11,4 |
| йўқ | 3,6 | 1,850 | 11,4 |
| Менструация ҳажми ва давомийлиги ошиши | бор | 71,1 | 0,496 | 3,26 | 1,62 | 1,62 | 5,26 |
| йўқ | 21,8 | 1,616 | 5,26 |
| Менометроррагиялар | бор | 84,4 | 0,667 | 2,10 | 1,40 | 1,40 | 2,95 |
| йўқ | 40,0 | 1,407 | 2,95 |
| БИВ экспульсияси | бор | 40,0 | 0,586 | 6,74 | 3,95 | 3,95 | 10,37 |
| йўқ | 14,5 | 1,538 | 10,37 |
| Цервикал стеноз | бор | 93,3 | 1,414 | 2,33 | 1,41 | 1,41 | 3,29 |
| йўқ | 40,0 | 0,606 | 3,29 |
| Яллиғланишли асоратлар | бор | 88,9 | 2,22 | 2,44 | 2,22 | 2,22 | 5,42 |
| йўқ | 36,4 | 0,91 | 5,42 |
| Ҳомиладорлик юз бериши | бор | 95,6 | 1,31 | 2,39 | 3,13 | 1,31 | 6,12 |
| йўқ | 40,0 | 0,55 | 1,31 |
| Сурункали эндометритлар | бор | 62,2 | 1,56 | 2,85 | 4,44 | 1,55 | 4,44 |
| йўқ | 21,8 | 0,55 | 1,55 |
| Сальпингоофоритлар | йўқ | 38,2 | 0,76 | 1,67 | 1,29 | 1,25 | 2,25 |
| >4,19 | 55,6 | 1,25 | 2,25 |
| Анамнезда эктопик ҳомиладорлик | <4,19 | 33,3 | 0,75 | 1,50 | 1,25 | 1,14 | 1,71 |
| >31,2 | 53,3 | 1,14 | 1,71 |
| Цервикал стенози | >2,93 | 66,7 | 2,0 | 3,75 | 7,51 | 2.0 | 7.51 |
| <3,73 | 4,9 | 0,60 | 1,16 |

Агар омил таъсирга тушмаса, у бирга тенг бўлади. R қанча катта бўлса, ушбу турдаги патология пайдо бўлиши учун омилнинг аҳамиятлилиги шунча юқори бўлади.

Прогностик жадвалда асоратларининг ривожланишида хавф омилларини прогнозлаш учун уларнинг градацияси ҳамда алоҳида омилнинг таъсир кучидан интеграллашган хавф кўрсаткичлари (*Х*), ҳар бир омил бўйича нисбий хавф кўрсаткичи (*R*) ва омиллар комплекси бўйича уларнинг йиғиндиси, шунингдек, меъёрлашган кўрсаткичлар – бутун тадқиқотнинг маълумотлари бўйича частоталарининг ўртача кўрсаткичида (*N*) аниқланган ҳамма қийматларини ўз ичига олади.

Прогностик жадвалда ҳар бир омилга прогностик коэффициентнинг минимал қийматини (Х) топамиз ва уларни жамлаймиз.

Бу катталик юқоридаги патологиянинг бошланғич хавф қиймати ҳисобланади. Туғруқдан кейинги турли муддатларда БИС киритилганда асоратлар келиб чиқиш хавфини интеграл баҳолаш учун ҳамма омилларга прогностик индексларнинг (Х) минимал қийматлари қуйидагича бўлади:

4,01+1,88+1,36+1,85+1,62+1,40+3,95+1,41+2,22+1,31+1,55+1,25+1,14+2,0+1,16=26,1 Ушбу ҳолатда, хавфнинг минимал бошланғич қиймати 34.3 га тенгдир.

Кейин эса, худди шу тарзда ҳар бир омилга прогностик индексларнинг максимал қийматлари йиғиндисини топамиз:

4,01+1,88+1,36+1,85+1,62+1,40+3,95+1,41+2,22+1,31+1,55+1,25+1,14+2,0+1,16=26,1

 Бу ҳолатда, хавф оралиғи 26,1 ÷ 85,4 оралиғида жойлашади.

Биз прогностик жадвалдан ташқари, олинган омилларнинг комплекси бўйича хавф қийматларини эҳтимолий диапазонини аниқладик.

БИС киритилган пайтда асоратларни ривожланишининг нормаллашган интеграллашган кўрсаткичи ортиши билан БИС қўйилган аёлларда асоратларни ривожланиш хавфи ортади.

**7-жадвал**

**Асоратлар ривожланиши хавфининг диапазон ости қийматлари ва индивидуал прогноз гуруҳлари**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диапазон** | **Диапазон ости ўлчами** | **Хавф гуруҳлари** |
| Энг кам эҳтимоллик | 26,1÷45,9 | Ижобий прогноз |
| Ўртача эҳтимоллик | 46,0÷65,7 | Эътибор |
| Юқори эҳтимоллик  | 65,7÷85,4 | Салбий прогноз |

Шу билан боғлиқ ҳолатда биз эҳтимолий хавф диапазони (26,1÷85,4) ва диапазон остиларни ажратдик. Амалий жиҳатдан барча диапазон хавфларини 3 та оралиққа бўлган маъқул: асоратлар ривожланишида кучсиз (26,1÷45,9), ўртача (46,0÷65,7) ва юқори (65,8÷8,54) хавф эҳтимоли.

Биз прогностик хаританинг мобил алоқа учун, компьютер учун электрон кўринишини ишлаб чиқдик.

Ушбу электрон дастур орқали касалликни эрта аниқлаш ва хавф даражаси гуруҳларини фарқлаш мумкин. Башорат харитасини компьютер,уяли алоқа воситалари ҳамда интернет тармоғисиз бемалол қўллаш орқали патологик ҳолатни назорат қилиш имконини беради.

**ХУЛОСА**

1. Бачадон ичи контрацепциясини қўлловчи аёлларда жинсий аъзолар яллиғланиш касалликлари (39,4%), бачадон бўйни патологияси (20,4%), ҳайз циклининг бузилиши (12,5%) учраш частотаси юқорилиги аниқланди, клиник-лаборатор ва ультратовуш текширувлари билан тасдиқланди. Шу билан бирга, БИВ қўлловчи кўпчилик аёлларга соматик патология индекси юқорилиги характерли, улардан анемия (80,6%), ошқозон-ичак тракти (32,3%) ва сийдик ажратиш тизимикасалликлари (12,5%) кўп кузатилади. Бачадон ичи воситаси қўйилган ҳар учала гуруҳда ҳам экспульция ва гениталийнинг яллиғланиш частотаси юқори бўлди, айникса I ва II гуруҳда. III гуруҳда эса асоратлар камроқ кузатилиши аниқланди.
2. Мис сақловчи бачадон ичи спиралидан узоқ муддат фойдаланиш яллиғланиш жараёнлари ва қон кетишлар ривожланишига олиб келади; IL-1, IL-6 ва TNF-α миқдори ортади, айниқса кичик чаноқ бўшлиғи органларида яллиғланиш кузатилган аёлларда; қон зардобида яллиғланиш цитокинлари фаоллашиши эндометрийнинг маҳаллий яллиғланиши кўринишига мос келиши белгиланди.
3. Мис сақловчи бачадон ичи спиралидан фойдаланиш азот оксиди миқдори камайиши, қон зардобида липидларни пероксидланиши охирги маҳсулоти тўпланиши, пероксинитрит фаолланиши билан кечади. Кузатилган ЛПО фаоллашиши ва азот оксиди метаболитлари ҳамда пероксинитрит миқдорининг ўзгариши реакцияга киришувчан радикаллар ҳосил бўлиши ошганлигидан далолат беради. Оксид азот миқдори 1-гуруҳда 51,5% га, 2-гуруҳда 34,2%га пасайган, 3-гуруҳда эса нормага яқинлашши исботланди.
4. Мис сақловчи бачадон ичи контрацептивлари 100% контрацептив самарага эга. Контрацептивларни қўллашда ножўя таъсирлар характери ва частотаси қўлланилаётган восита, аёлнинг соғлиғи ҳолати ва лактацион функцияси характерига боғлиқ, бу ҳолатлар асоратлар ва ножўя таъсирлар частотаси камайишига олиб келади, шунингдек, репродуктив система функциясининг физиологик кўрсаткичлари сақланади. 1-гуруҳда қуйидаги асоратлар учради: экспульция (10,8%), ҳайз циклининг давомли ва узоқ вақт келиши (59,5%), гениталий яллиғланиш асоратлари (40,5%). 2-гуруҳда эса оғриқ синдроми (38,3%), гениталий яллиғланиш асоратлари (21,3%), 3-гуруҳда эса бу асоратлар кўрсаткичлари минимал даражада бўлиши асосланди.
5. Бачадон ичи воситасини киритилганда асоратлар ривожланиш хавфини баҳолаш учун ишлаб чиқилган прогностик матрица турли хавф омиллари бирга келганда асоратлар ривожланиш эҳтимоллигини миқдорий баҳолаш имконини беради. Асоратлар ривожланмаслиги эҳтимоллиги хавфнинг суммар кўрсаткичи 26,1 дан 45,9 гача диапазонда бўлади, 46,0÷65,7 – диапазонда асорат ривожланиш эҳтимоллиги ўртача, 65,8÷86,4 – диапазонда асорат ривожланиш эҳтимоллиги юқори бўлади.

Прогностик хаританинг электрон кўриниши хам ишлаб чиқилди. Бу соғлиқни сақлаш тизимининг биринчи таркибий қисми врачлари учун ишлаб чиқилди ва бу мобил телефонга ўрнатилиб асоратларни келиб чиқиш хавфини аниқлаб беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ**

**ИНСТИТУТ**

**ЮСУПОВА УМИДА МАШАРИФОВНА**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ**

**ВСТАВЛЕНИЯ ВМС У ЖЕНЩИН В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ**

**14.00.01 - Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)**

**ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ–2019**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2017.1.PhD/Tib58.**

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz).

|  |  |
| --- | --- |
| **Научный руководитель:** | **Аюпова Фарида Мирзаевна** |
|  | доктор медицинских наук, профессор |
|  |  |
| **Официальные оппоненты:** | **Каттаходжаева Махмуда Ҳамдамовна,** |
|  | доктор медицинских наук, профессор |
|  |  |
|  | **Каримова Феруза Джавдатовна** |
|  | доктор медицинских наук, профессор |
|  |  |
| **Ведущая организация:** | **Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии** |

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, дом 223. Малый зал Ташкентского педиатрического медицинского института). Тел./факс: (+99871) 2623314; е-mail: mail@tashpmi.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за №\_\_\_), по адресу: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262–33–14.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2019 года.

(Реестр протокола рассылки №\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2019 года).

|  |  |
| --- | --- |
|  | **А. В. Алимов,**председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор |
|  |  |
|  | **Э. А. Шамансурова,**ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, д. м. н., профессор |
|  |  |
|  | **Д.И. Ахмедова,**председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор |

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации. «**Во всем мире обеспечение безопасного материнства и сохранение здоровья женщин - основная задача современной медицины. Одно из этих направлений считаются профилактика нежелательной беременности, уменьшение числа криминальных абортов уменьшают после абортную смертность наиболее популярна внутриматочная контрацепция (ВМК). По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время более 60 млн. женщин в мире используют внутриматочные средства (ВМС), которые уступают по популярности только оральным гормональным контрацептивам»[[3]](#footnote-3). Такой вид контрацепции обладает высокой эффективностью, не влияет на состояние организма женщины, и быстрым восстановлением репродуктивной функции после извлечения спирали и самое главное доступно для любых социальных слоев населения и нет необходимости ежедневного контроля за применением. Во всем мире проводится ряд научных исследований, посвященных изучению роли иммунной системы в развитии и раннем выявлении воспалительных осложнений в органах малого таза у женщин с использованием ВМС. Исходя из этого, изучение корреляционных связей между лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезией (ЛТА) и иммунными провоспалительными (IL-10) и противоспалительными(Il-1β), IL-6, TNF-α) цитокинами, имеют отдельное важное значение.

В мировой практике доказана эффективность правильного использования внутриматочных спиралей в послеродовом периоде и исследования направ-лены на уменьшение осложнений. В настоящее время ВМС используется в постплацентарном периоде, в течении 48 часов и через 40 дней после родов, раннее выявление воспалительных осложнений органов малого таза и изменения гуморального иммунного статуса, уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и LTA и определение наиболее опти-мального срока вставления ВМС имеет важное значение.

В нашей стране особое внимание уделяется социальной защите населения и совершенствованию системы здравоохранения, в том числе раннему выявлению, лечению и профилактике заболеваний репродуктивного возраста. В 2017-2021 годах будут предприняты меры по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан по следующим направлениям: «…повышение эффективности, качества и популярности медицинских услуг в стране, пропаганда здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем создания эффективных моделей патронажа, патронажных служб и диспансерного управления...»[[4]](#footnote-4). Эти задачи помогут уменьшить воспалительные процессы и показатели заболеваемости за счет улучшения использования современных технологий в предоставлении высококачественной медицинской помощи и прогно-зирования и лечения воспалительных осложнений органов малого таза.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-2650 от 20 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016–2020 годы» и №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также в других нормативно-правовых актах, соответствующих данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** Внутриматочные спирали (ВМС) чаще используются женщинами фертильного возраста развивающихся стран Азии, Ближнего Востока и Латинской Америки (Coleman M.. 2017). Лидируют по абсолютной численности пользователей Китай (49%) Mo J., 2015), (Thiery M, 2005), Таджикистан (68,9%) (Олимова О.Т., 2005) и Узбекистан (46%) (Алиева Д.А., 2001), в России он несколько ниже (12,8–18%) (Ревазова Ф.С., 2000; Алесина И.Л., 2011). ВМС является оптимальным методом для кормящих женщин, не имеющих противопоказаний к их использованию (Прилепская В.Н. и др., 2004; Яглов В.В., 2011). Вместе с тем при применении ВМС развиваются побочные реакции и осложнения в виде экспульсии, развития воспалительных явлений, нарушения менструального цикла (Макаренко Т.А. и др., 2011). Исследования Макаренко Т.А. и др. (2009) показали, что «развитие и тяжелое течение острых воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) с выраженными морфологическими изменениями». Они были обусловлены следующими факторами: не учитывалось в анамнезе наличие воспалительных заболеваний, миомы, аденомиоза; длительность использования ВМК у большинства пациенток превышала 5 лет и др. (Кузнецова И. А., 2015).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провела ряд исследований, целью которых была проверка тезиса о связи ВМС и ВЗОМТ. Было установлено, что риск ВЗОМТ был в 6 раз выше в течение первых 20 дней после введения и оставался крайне низким в течение следующих 8 лет наличия спирали в полости матки. Вклад патогенных микроорганизмов, не передаваемых половым путем, в развитие ВЗОМТ, связанных с введением ВМС в нестерильных условиях, учитывается мало, однако является достоверным причинным фактором возникновения инфекций после абортов и родов. Важность достоверной оценки заболеваемости подтверждена в ходе одного мета исследования, когда была выявлена более значительная ассоциация с ВМС бессимптомных случаев ВЗОМТ по сравнению с симптоматическими.

Малоизученным является видовой состав микрофлоры цервикального канала и влагалища при неосложненной и осложненной внутриматочной контрацепции. Наряду с этим для профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза в процессе внутриматочной контрацепции необходимо изучить иммунологический статус женщин репродуктивного возраста, применяющих ВМС. Решение этих вопросов позволит улучшить качество оказываемой медицинской помощи, снизить частоту осложнений и повысить приемлемость послеродовой внутриматочной контрацепции.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ прикладного проекта 01.970005260 «Медицинские и социальные проблемы репродуктивного здоровья женщин» Андижанского государственного медицинскогоинститута.

**Цель работы:** изучить осложнения в послеродовом периоде и их прогнозирование у женщин, использующих внутриматочную контрацепцию в послеродовом периоде.

**Задачи исследования:**

выявить особенности состояния женщин после применения ВМК постплацентарно, в течение 48 часов и через 40 дней после родов;

выявить изменения уровня про- и противовоспалительных цитокинов у женщин, которым были вставлены ВМК постплацентарно, в течение 48 часов и через 40 дней после родов;

исследовать уровень ЛТА у женщин, которым были установлены ВМК постплацентарно, в течение 48 часов и через 40 дней после родов и провести исследование коррелятивной связи между показателями провоспалительных цитокинов и ЛТА;

изучить состояние NO-эргической системы на системном уровне у женщин, которым были установлены ВМК постплацентарно, в течение 48 часов и через 40 дней после родов;

выявить критерии риска развития осложнений при использовании ВМС постплацентарно, в течение 48 часов и через 40 дней после родов и разработать прогностическую карту развития осложнений.

**Объект исследования.** Исследование было основано на клинико-лабораторном обследовании 128 женщин сопоставимого возраста, поступивших в родильное отделение 2-го родильного комплекса города Андижана и родильного комплекса №9 г. Ташкента в период 2013–2014 год. Все обследованные беременные фертильного возраста без тяжелой экстрагенитальной патологии сопоставимого возраста.

**Методы исследований.** Были использованы клинические, бактериоскопические, иммунологические, биохимические и статистические методы исследования.

**Предмет исследования:** научное обоснование возможности совершенствования диагностических и прогностических критериев развития осложнений после использования ВМС в различные сроки послеродового периода.

**Научная новизна исследования:**

впервые выявлено, что у женщин ВМС при вставлении постплацентарно, в течении 48 часов и через 40 дней после родовриск осложнений связан со временем внутриматочного введения и возникновением воспалительных процессов;

доказано, что изменение уровня про- и противовоспалительных цитокинов и состояния NO-эргической системы в зависимости от сроков вставления ВМС в послеродовом периоде приводит к воспалительным процессам;

определено, что уменьшение степени лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии приводит к воспалительным процессам органов малого таза и, как следствие, увеличению движенияиммунокомпетентных клеток при развитии воспалительных процессов органов малого таза;

впервые доказано, что при вставлении ВМС постплацентарно, в течении 48 часов и через 40 дней послеродового периода, риск осложнений и возникновением воспалительных процессов связан со временем внутриматочного введения;

разработанная прогностическая таблица для комплексной оценки риска развития осложнений при длительном ношении ВМС дает возможность рассчитать вероятность развития осложнений при определенных факторах риска. Вероятность, что не будет риска осложнений в диапазоне 26,1÷45,9, в диапазоне 46,0÷65,7 вероятность развития осложнений средняя, в диапазоне 65,8÷85,4 вероятность развития осложнений максимальна.

**Практическая значимость работы состоит из:**

Доказаны нарушения показателей про- и противовоспалительных цитокинов, ЛТА и их корреляционной взаимосвязи с NO-эргической системой у женщин репродуктивного возраста, использующих внутриматочные контрацептивы;

на основании результатов иммунологического и биохимического исследований определены риски развития ВЗОМТ и сроки превентивного лечения;

на основе выявленных факторов риска развития осложнений вставления ВМС в послеродовый период разработана прогностическая карта. Электронная версия прогностической карты предназначена для врачей первичного звена здравоохранения, удобна в обращении и позволяет при помощи мобильного телефона определить степень риска развития осложнений.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием диагностических и прогностических критериев патологии шейки матки, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в расширения знаний в области применения ВМС в различные сроки ношения, доказана связь между состоянием уровня и про- и противовоспалительных цитокинов и показателями ЛТА и NO-эргической системы у женщин репродуктивного возраста, использующих внутриматочные контрацептивы.

Практическая значимость заключается в определении оптимального срока вставления ВМС, а именно на 40-е сутки. Созданы прогностическая карта и ее электронная версия для прогнозирования развития осложнений и принятия мер для их профилактики.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов исследований при вставлении ВМС в различные сроки послеродового периода, ранней диагностики осложнений:

разработаны и внедрены методические рекомендации «Внутриматочная контрацепция», которые внедрены в практическое здравоохранение (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8H-3/58 от 27.04.2016 г.). Данные методические рекомендации позволяют выявить основные факторы, приводящие к развитию осложнений, механизм их развития.

Разработанная электронная версия прогностической карты предназначена для врачей первичного звена здравоохранения, удобна в обращении и позволяет при помощи мобильного телефона определить степень риска развития осложнений.

Результаты исследования внедрены в работу Перинатального центра Андижанской области и 1-го родильного комплекса г. Андижана.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 4 республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 9 журнальных статей, в том числе 7 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, получен 1 патент.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 104 страницы.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическое здравоохранение, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние аспектов прогнозирования и профилактики осложнений вставления ВМС у женщин в послеродовом периоде»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным осложнениям при ношении ВМС, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов контрацепции, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы особенно в послеродовом периоде.

Во второй главе диссертации «**Клиническая** х**арактеристика женщин с внутриматочной спиралью иметоды их исследования»** дана общая характеристика клинического материала, описаны методы исследования. Исследование было основано на клинико-лабораторном обследовании 128 женщин сопоставимого возраста, поступивших в родильное отделение 2-го родильного комплекса г. Андижана и родильного комплекса №9 г. Ташкента в период 2013–2014 год. Все обследованные беременные фертильного возраста без тяжелой экстрагенитальной патологии сопоставимого возраста.

По окончании беремен­ности все женщины были разделены на 3 груп­пы в зависимости от времени вставления медьсодержащей внутриматочной спирали (Сu-Т380 А) ВМС. В 1-ю группу вошли 37 (%) женщин, которым были вставлены ВМС постплацентарно, во 2-ю группу –47 (%) женщин, которым установили спираль в течение 48 часов после родов и наконец, 3-я группа – 44 (%)женщины, которым установили ВМС через 40 дней.

Для адекватной оценки данных лабораторных исследований было обследовано 40 практически здоровых родильниц сопоставимого возраста. У женщин отсутствовали противопоказания для ВМС, согласно медицинским критериям приемлемости ВОЗ (Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2000).

Всем пациентам микробиологические исследования были проведены в бактериологической лаборатории 2-го родильного комплекса. Исследовались мазки, взятые из влагалища и цервикальном канала.Кроме того, в комплекс обследования женщин были включены бактериоскопическое исследование содержимого влагалища, цервикального канала и уретры. УЗИ органов матки и придатков проводилось на аппарате «Sone-Scope-30» (Германия), «ALOKA» (Япония), «Interscan» (Япония) в отделении патологии лечения беременных (Кадырова Н. С.) среди пациенток всех исследуемых групп. Изучалось состояние внутренних половых органов, определялись размеры матки и соотношение с соседними органами, количество и размеры полостей, наличие экссудата в позадиматочном пространстве и брюшной полости. Уровень оксида азота по методу П.П. Голикова и соавт. Определение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) проводили по методу Ю.А. Витковского и соавт. (1999).

Используя метод нормирования интенсивных показателей (НИП) Е.Н. Шигана, основанный на вероятностном методе Байеса, были разработаны прогностические матрицы по данным анамнеза, клинической симптоматики.

Результаты исследования обрабатывали с помощью стандартного программного пакета Microsoft Office Excel-2012, с использованием встроенных функций статистической обработки. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности Р<0,05.

В третьей главе диссертации **«Клинико-иммунологические аспекты внутриматочной контрацепции в зависимости от срока введения ВМС»** представлены результаты клинико-лабораторного обследования 128 женщин, результаты обследования и лабораторных исследований. Изучены клинико-анамнестические показатели женщин, преморбидный фон. Также изучена динамика провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в смыве влагалища у женщин с ВМС. Проведенные исследования показали, что уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови перед вставлением мало отличался от показателей контрольной группы. В дальнейшем через 3 месяца после вставления ВМС уровень IL-6 в сыворотке крови обследованных женщин основной группы снижался до значений контрольной группы женщин, содержание IL-1β достоверно превышало значения нормы в 1,53 и 1,49 раза, а TNF-α – в 1,4 и 1,29 раза соответственно срокам. Это совпадало с гистологическими изменениями в эндометрии.

Проспективный анализ содержания интерлейкинов в этих группах показал значительно более высокие значения изучаемых цитокинов в группах женщин в сроки до 6 месяцев, а после 6 месяцев наблюдалось снижение уровня показателей нормы, отличаясь от таковых в диапазоне доверительного интервала. Так, содержание IL-1β в 1-й, 2-й и 3-й группах на 40-е сутки исследования превышало нормативные показатели соответственно в 1,55; 1,9 и 2,1 раза. Причем высокие значения интерлейкина сохранялись и на последующих сроках исследования, превышая значения контрольной группы в 1,39; 1,42 и 1,64 раза на 6-й месяц исследования и достоверно отличались от значений группы женщин, у которых не были выявлены воспалительные процессы.

Согласно данным литературы, IL-1β –цитокин играющий основную роль в развитии и регуляции неспецифической за­щиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов (табл. 1).

IL-1β ини­циирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (IL-2, -3, -6, TNF-a), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулян­тов, простагландинов. Наблюдаемое нами увеличение уровня IL-1β у обследованных нами больных, видимо, связано со стимуляцией с помощью лиганда CD40 процессинга пре-ILβ и вы­свобождения биологически активного цитокина в эндотелиальных клетках.

В то же время значения IL-6 изменялись в меньшей степени и на 40-е сутки достоверно превышали контрольные значения, более выражено во 2-й и 3-й группах. Следует сказать, что к 3 месяцам мы отмечали некоторое достоверное повышение содержания данного цитокина лишь в 3-й группе, причем они достоверно отличались от значений группы женщин, у которых не были выявлены воспалительные процессы. К концу наблюдения (6-й месяц) данные во всех группах не отличались от контроля. Следует сказать, что IL-6 индуцирует синтез белков острой фазы, в связи с чем (также, как и IL-1β и TNF-α) может быть отнесен к цитокинам воспаления.

Лимфоциты как показатели адаптивного клеточного и гуморального иммунитета адгезируют на своей поверхности тромбоциты. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) может быть использован в клинике при лечении различных заболеваний иммуностимулирующими и иммуномодулирующими препаратами.

**Таблица 1**

**Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин с ВМС в динамике ношения, M±m, пг/мл**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **КГ (n=40)** | **1-я группа (n=37)** | **2-я группа (n=47)** | **3-я группа (n=44)** |
| Перед вставлением ВМС |
| IL-1β,пг/мл | 9,39±0,78 | 10,2±0,03 | 10,5±0,05 | 9,98±0,15 |
| IL-6,пг/мл | 2,34±0,21 | 2,37±0,05 | 2,36±0,04 | 2,40±0,06 |
| TNF-α,пг/мл | 3,44±0,31 | 3,46±0,23 | 3,49±0,02 | 3,43±0,07 |
| IL-10,пг/мл | 12.2±0.44 | 5,0±0,25 | 4,9±0,12 | 4,83±0,21 |
| Через 3 месяца |
| IL-1β,пг/мл | 9,39±0,78 | 16,11±0,04\*\*\* | 16,83±0,08\*\*\* | 18,24±0,09\*\*\* |
| IL-6,пг/мл | 2,34±0,21 | 3,02±0,09\*\* | 3,11±0,02\*\*\* | 4,23±0,03\*\*\* |
| TNF-α,пг/мл | 3,44±0,31 | 6,55±0,19\*\*\* | 6,63±0,04\*\*\* | 6,75±0,04\*\*\* |
| IL-10,пг/мл | 12.2±0.44 | 6,25±0,21\*\*\* | 5,7±0,05\*\*\* | 8,0±0,07\*\*\* |
| Через 6 месяцев |
| IL-1β,пг/мл | 9,39±0,78 | 15,22±0,03 | 18,6±0,15 | 11,5±0,11 |
| IL-6,пг/мл | 2,34±0,21 | 2,41±0,06 | 2,12±0,02 | 2,08±0,01 |
| TNF-α,пг/мл | 3,44±0,31 | 4,83±0,20 | 4,33±0,03 | 4, 65±0,06 |
| IL-10,пг/мл | 12.2±0.44 | 6,6±0,18\*\*\* | 6,2±0,16\*\*\* | 9,6±0,19\* |
| Через 1 год |
| IL-1β,пг/мл | 9,39±0,78 | 12,9±0,04 | 15,5±0,14 | 11,4±0,07 |
| IL-6,пг/мл | 2,34±0,21 | 2,7±0,03 | 2,85±0,04 | 2,55±0,05 |
| TNF-α,пг/мл | 3,44±0,31 | 3,59±0,04 | 3, 45±0,03 | 3,71±0,07 |
| IL-10.пг/мл | 12.2±0.44 | 6,95±0,09 | 6,8±0,08 | 10,0±0,09 |

При воспалении снижается способность лимфоцитов адгезировать на своей поверхности тромбоциты. Показатель и степень лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии являются могут служить индикаторами дисфункции иммунокомпетентных клеток при воспалении.

Анализ табл.2 показывает, что величина ЛТА и степени адгезии неуклонно растет с увеличением срока применения ВМС, причем четко прослеживается зависимость со временем вставления: чем позже вставлена спираль, тем больше уровень ЛТА. Абсолютное значение ЛТА к концу года возросло в 3 раза у женщин 3-й группы, а индекс адгезии в 1,97 раза, правда, не достигая контрольных значений на 25,1%.

Тромбоциты увеличивают степень адгезии лимфоцитов к экстрацеллюлярному матриксу при перемещении тока жидкости. При этом лимфоцитарно-тромбоцитарные кластеры, сформированные на поверхности экстрацеллюлярного матрикса, являются основными показателями адгезии лимфоцитов. В общем пуле лимфоцитов у здоровых людей обнаружено в среднем 14,0% ЛТА (табл. 2).

**Таблица 2**

**Динамика уровня лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в крови женщин с ВМС, вставленными в разные сроки вставления, M±m, отн., %: абс. ×109 /л**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группа** | **Лимфоциты,****абс. 109 /л** | **Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия** | **Степень****адгезии** |
| **отн., %** | **абс. ×109 /л** |
| КГ | 2,05±0,05 | 14,0±0,03 | 0,66±0,01 | 3,18±0,09 |
| Перед вставлением ВМС |
| 1, n=18 | 1,97±0,04 | 2,0±0,02\*\*\* | 0,11±0,02\*\*\* | 1,22±0,04\*\*\* |
| 2,n=12 | 1,96±0,03 | 2,3±0,04\*\*\* | 0,15±0,02\*\*\* | 1,27±0,05\*\*\* |
| 3,n=22 | 1,98±0,01 | 2,6±0,01\*\*\* | 0,14±0,03\*\*\* | 1,25±0,06\*\*\* |
| Через 3 месяца |
| 1,n=18 | 1,92±0,03 | 2,8±0,05\*\*\* | 0,13±0,01\*\*\* | 1,32±0,03\*\*\* |
| 2,n=12 | 1,94±0,04 | 2,5±0,03\*\*\* | 0,12±0,03\*\*\* | 1,31±0,02\*\*\* |
| 3,n=22 | 1,93±0,01 | 2,9±0,01\*\*\* | 0,17±0,02\*\*\* | 1,36±0,03\*\*\* |
| Через 6 месяцев |
| 1,n=18 | 1,91±0,07 | 3,1±0,08\*\*\* | 0,22±0,08\*\*\* | 1,56±0,14\*\*\* |
| 2,n=12 | 1,94±0,02 | 3,5±0,09\*\*\* | 0,17±0,07\*\*\* | 1,62±0,011\*\*\* |
| 3,n=22 | 1,92±0,05 | 4,6±0,19\*\*\* | 0,29±0,02\*\*\* | 1,86±0,09\*\*\* |
| Через 1 год |
| 1,n=18 | 1,89±0,14 | 5,2±0,11\*\*\* | 0,33±0,04\*\*\* | 1,9±0,02\*\*\* |
| 2,n=12 | 1,92±0,11 | 4,9±0,09\*\*\* | 0,30±0,03\*\*\* | 2,1±0,01\*\*\* |
| 3.n=22 | 1,96±0,05 | 5,9±0,13\*\*\* | 0,35±0,01\*\*\* | 2,4±0,03\*\*\* |

|  |  |
| --- | --- |
| Примечание: | \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*–P<0,05; \*\*–P<0,01; \*\*\*–P<0,001) |

Нами проведены исследования коррелятивной связи между иммунными показателями и ЛТА. Проведенный анализ показал, что в основном между данными показателями существует достоверная отрицательная в основном, средняя связь. Уменьшение ЛТА вызвано усиленной миграции лимфоцитов в очаг повреждения именно в сроки вставления ВМС на 40 день (табл. 3)

**Таблица 3**

**Результаты выявления связи между уровнем цитокинов и ЛТА**

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | До вставления |
| 1 группа | 2 группа | 3 группа |
| IL-1β | IL-6 | TNF-α | IL-1β | IL-6 | TNF-α | IL-1β | IL-6 | TNF-α |
| отн | 0,12 | -0,29\* | -0,57 | -0,11 | -0,46 | -0,34 | -0,03 | 0,02 | -0,19 |
| абс | -0,43 | 0,48 | 0,35 | -0,05 | -0,21 | 0 | 0,30 | 0,24 | -0,07 |
|  | Через 3 месяца |
| отн | 0,18 | 0,15 | -0,02 | -0,36 | 0,59 | -0,27 | 0,20 | -0,09 | -0,01 |
| абс | 0,07 | -0,06 | 0,23 | 0,04 | -0,14 | 0,19 | 0,15 | 0,17 | 0 |
|  | Через 6 месяцев |
| отн | 0,20 | -0,07 | 0,15 | -0,41 | -0,17 | -0,03 | -0,43 | -0,04 | 0,09 |
| абс | -0,26 | 0,06 | 0,03 | -0,05 | -0,03 | -0,1 | -0,17 | -0,16 | 0,22 |
|  | Через 1 год |
| отн | 0,17 | 0,08 | 0,41 | 0,10 | -0,54 | -0,37 | 0,04 | -0,06 | -0,28 |
| абс | -0,20 | -0,04 | 0,14 | 0,04 | -0,39 | 0,07 | -0,03 | -0,08 | -0,14 |

Примечание: при r=0,29 P<0,05, r=0,37 P<0,01, r=0,45 P<0,001

Оказалось, что с кровяными пластинками агрегаты образуют Т-лимфоциты, несущие маркеры СD3+ и CD4+ (Т-хелперы, Тh), а также клетки СD16+ (NK-лимфоциты).

NO присутствует во внутренней среде организма и влияет на его функции. В присутствии NO угнетается синтез белка в клетке, подавляется пролиферация атипических клеток. В то же время недостаточная продукция или ускоренный распад NO проводит к развитию воспалительных процессов. В связи с этим представляло интерес изучение системного и локального уровня NO и ONOO-в динамике ношения ВМС. Проведенные нами исследования показали, что через 6 месяцев содержание конечного продукта оксида азота в сыворотке крови снизилось у женщин 1-й группы до 3,7, у женщин 2-й группы – до 4,0, у женщин 3-й группы до 4,3 (P<0,001).

В дальнейшем к концу 1-го года после применения внутриматочной спирали уровень данного метаболита постепенно снижается в 1-й группе до 3,3 (Р<0,01), но не достигает контрольных значений на 34,3%. Во 2-й группе наблюдалось снижение уровня оксида азота до 3,8, назначения его еще сохраняются ниже нормативных (Р>0,05) (табл. 4).

**Таблица 4**

**Содержание оксида азота в сыворотке крови женщин с ВМС, вставленными в разные сроки вставления, в динамике ношения, M±m, нмоль/мл**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **КГ (n=40)** | **1-я группа (n=37)** | **2-я группа (n=47)** | **3-я группа (n=44)** |
| Перед вставлением ВМС |
| NO нмоль/мл | 5,3±0,4 | 5,2±0,5 | 5,1±0,03 | 5,2±0,2 |
| ONOO-, нмоль/мл | 2,4±0,2 | 2,3±0,08 | 2,5±0,02 | 2,6±0,07 |
| Через 6 месяцев |
| NO нмоль/мл | 5,3±0,4 | 3,7±0,1\*\*\* | 4,0±0,05\*\*\* | 4,3±0,3\*\*\* |
| ONOO- нмоль/мл | 2,4±0,2 | 3,9±0,03 | 3,4±0,04 | 3,3±0,03 |
| Через 1 год |
| NO нмоль/мл | 5,3±0,4 | 3,3±0,3\*\*\* | 3,8±0,4 | 5,2±0,6 |
| ONOO- нмоль/мл | 2,4±0,2 | 5,2±0,06 | 4,9±0,09 | 2,5±0,03 |

|  |  |
| --- | --- |
| Примечание: | \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\*–P<0,05; \*\* - P<0,01; \*\*\*–P<0,001) |

В 3-й группе уровень оксида азота был 5,2, т.е. почти достигло контрольных значения, и свидетельствовал о том, что вставление спирали на 40-й день имеет свои преимущества: к году показатель уровня оксида азота нормализуется.

Таким образом, в сыворотке крови наблюдается существенное снижение уровня окиси азота к 6 месяцам ношения ВМС, но к году выравнивается в 3-й группе и почти достигает контрольных значений, что свидетельствует о приемлемости установления ВМС через 40 дней, когда матка сокращается до обычных нормальных размеров.

Четвертая глава «**Прогнозирование и профилактика осложнений вставления ВМС у женщин в послеродовом периоде**» рассмотрены причины осложнений. Осложнения, связанные с ВМС, мы разделили на 2 группы: осложнения, возникшие в момент введения, осложнения, возникшие в процессе контрацепции (табл. 4).

При введении ВМС разрыв шейки матки произошел в 1 (2,3%) случае у женщины 3-й группы, незначительные кровотечения отмечались у 4 (10,8%) женщин 1-й группы, которым вводили ВМС постплацентарно, у 3 (6,4%) – 2-й группы и у 2 (4,5%) 3-й группы. Перфорация матки произошла у 1 (2.3%) женщины, у которой была эндометриоидная матка, были наложены швы (табл. 5).

Нами разработана прогностическая карта для комплексной оценки риска развития осложнений при ношении ВМС, которые были вставлены в различные сроки послеродового периода, а именно постплацентарно, в течении 48 часа и в течении 40 дней после родов.

Немаловажно в профилактике осложнений выявить факторы риска развития осложнений после вставления ВМС у женщин в послеродовом периоде путем сопоставления различных прогностических критериев.

**Таблица 5**

**Осложнения, связанные с введением ВМС**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Вид осложнения** | **1-я группа (n=37)** | **2-й группа (n=47)** | **3-я группа (n=44)** |
| **абс** | **%** | **абс** | **%** | **абс** | **%** |
| Осложнения, возникшие в момент введения ВМС |
| Разрыв шейки матки | 1 | 2,7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Кровотечение | 4 | 10,8 | 3 | 6,4 | 2 | 4,5 |
| Осложнения, возникшие в процессе контрацепции |
| Болевой синдром | 6 | 16,2 | 7 | 14,9 | 5 | 11,4 |
| Увеличение объема и длительности менструации | 5 | 13,5 | 6 | 12,8 | 3 | 6,8 |
| Менометроррагии | 0 | 0,0 | 1 | 2,1 | 2 | 4,5 |
| Экспульсия ВМС | 13 | 35,1 | 14 | 29,8 | 4 | 9,1 |
| Воспалительные осложнения | 3 | 8,1 | 2 | 4,3 | 1 | 2,3 |
| Наступление беременности | 1 | 2,7 | 1 | 2,1 | 0 | 0,0 |

При составлении матрицы мы воспользовались методом нормирования интенсивных показателей (НИП) Е.Н. Шигана, основанном на вероятностном методе Байеса.

Значимость факторов и их градаций определяли применением показателя относительного риска (R). Этот показатель представляет собой отношение максимального по уровню интенсивности показателя (c) к минимальному (d) в пределах каждого отдельного фактора (*R=c/d*).

Если фактор не оказывает влияния, то он равен единице. С увеличением R, растет значимость фактора для развития осложнений.

В качестве нормирующей величины в данном случае принимается средняя частота осложнений по данным всего исследования (на 100 обследованных). В прогностическую таблицу входят все выявленные для прогнозирования факторы риска развития осложнений и значениями интегрированного показателя риска от силы влияния отдельного фактора (*X*), показателя относительного риска по каждому фактору (*R*) и их сумму по комплексу факторов (*RN*), а также нормирующую величину – средний показатель частоты осложнений по данным всего исследования (*N*). (табл. 6).

**Таблица 6**

**Прогностическая карта для комплексной оценки риска**

**развития осложнений**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Факторы риска |  | % | НИП | R | Х |
|  | мин | мах |
| Разрыв шейки матки | есть | 42,1 | 0,598 | 6,75 | 4,01 | 4,01 | 11,2 |
| нет | 15,3 | 1,118 | 11,2 |
| Кровотечения | есть | 26,7 | 0,367 | 4,85 | 1,88 | 1,88 | 8,63 |
| нет | 5,5 | 1,78 | 8,63 |
| Перфорация матки | есть | 73,3 | 0,707 | 1,92 | 1,36 | 1,36 | 2,61 |
| нет | 38,2 | 1,357 | 2,61 |
| Болевой синдром | есть | 22,2 | 0,300 | 6,17 | 1,85 | 1,85 | 11,4 |
| нет | 3,6 | 1,850 | 11,4 |
| Увеличение объема и длительности менструации | есть | 71,1 | 0,496 | 3,26 | 1,62 | 1,62 | 5,26 |
| нет | 21,8 | 1,616 | 5,26 |
| Менометроррагии | есть | 84,4 | 0,667 | 2,10 | 1,40 | 1,40 | 2,95 |
| нет | 40,0 | 1,407 | 2,95 |
| Экспульсия ВМС | есть | 40,0 | 0,586 | 6,74 | 3,95 | 3,95 | 10,37 |
| нет | 14,5 | 1,538 | 10,37 |
| Цервикальный стеноз | есть | 93,3 | 1,414 | 2,33 | 1,41 | 1,41 | 3,29 |
| нет | 40,0 | 0,606 | 3,29 |
| Воспалительные осложнения | есть | 88,9 | 2,22 | 2,44 | 2,22 | 2,22 | 5,42 |
| нет | 36,4 | 0,91 | 5,42 |
| Наступление беременности | есть | 95,6 | 1,31 | 2,39 | 3,13 | 1,31 | 6,12 |
| нет | 40,0 | 0,55 | 1,31 |
| Хронические эндометриты | есть | 62,2 | 1,56 | 2,85 | 4,44 | 1,55 | 4,44 |
| нет | 21,8 | 0,55 | 1,55 |
| Сальпингоофориты | есть | 38,2 | 0,76 | 1,67 | 1,29 | 1,25 | 2,25 |
| нет | 55,6 | 1,25 | 2,25 |
| Эктопическая беременность | есть | 33,3 | 0,75 | 1,50 | 1,25 | 1,14 | 1,71 |
| нет | 53,3 | 1,14 | 1,71 |
| Цервикальный стеноз | есть | 66,7 | 2,0 | 3,75 | 7,51 | 2.0 | 7.51 |
| нет | 4,9 | 0,60 | 1,16 |

Нами были определены поддиапазоны различной степени риска. В таблице 6 для интегрированной оценки риска возникновения осложнений у женщин с ВМС вставленными в разные сроки послеродового периода минимальные значения прогностических индексов (X) по всем факторам оказались следующими:

4,01+1,88+1,36+1,85+1,62+1,40+3,95+1,41+2,22+1,31+1,55+1,25+1,14+2,0+1,16=26,1

В данном случае минимальное начальное значение риска равно 18,05.

Затем аналогичным образом находим сумму максимальных значений прогностических индексов по каждому фактору.

11,2+8,63+2,61+11,4+5,26+2,95+10,37+3,29+5,42+6,12+4,44+2,25+1,71+7,51+2,24=85,4

В данном случае диапазон риска находится в пределах 18,05÷45,41.

**Таблица 7**

**Значения поддиапазонов и группы индивидуального прогноза риска развития осложнений**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Поддиапазон** | **Размер поддиапазона** | **Группа риска** |
| Слабая вероятность | 26,1÷45,9 | Благоприятный прогноз |
| Средняя вероятность | 46,0÷65,7 | Внимание |
| Высокая вероятность | 65,8÷85,4 | Неблагоприятный прогноз |

С увеличением величины нормированного интегрированного показателя риска развития осложнений при ношении ВМС в результате воздействия факторов риска увеличивается вероятность риска развития осложнений у женщины с ВМС.

В связи с этим нами был выделен возможный диапазон риска (18,05÷45,41), а также поддиапазоны. Практически лучше весь диапазон риска разделить на три интервала: слабая (26,1÷45,9), средняя (46,0÷65,7) и высокая (65,8÷85,4) вероятность риска развития осложнений при ношении ВМС.

Нами разработана электронная версия прогностической карты, которую можно установить в память мобильного телефона и которая позволяет раннее выявление развития осложнений и группу риска.

Таким образом, определяются пороговые значения итоговых прогностических коэффициентов и группы риска возникновения патологии.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В результате проведенного исследования и на основании полученных данных сделаны следующие выводы.

1. У женщин, использующих внутриматочную контрацепцию, установлена высокая частота воспалительных заболеваний гениталий (39,4%), патологии шейки матки (20,4%), нарушений менструального цикла (12,5%), подтвержденных клинико-лабораторными и ультразвуковым методами исследований. Вместе с тем для большинства женщин, пользующихся ВМС, характерен высокий индекс соматических патологий, из которых лидирующими являются анемия (80,6%), заболевания желудочно-кишечного тракта (32,3%) и мочевыделительной системы (12,5%). Во всех 3 группах применение ВМС приводило к высокой частоте экспульсии и воспалениям в 1-й и 2-й группах. Намного меньше осложнений наблюдалось у женщин 3-й группы.
2. Применение внутриматочных медьсодержащих спиралей приводит к развитию воспалительных процессов и кровотечениям; уровень IL-1, IL-6, IL-10 и TNF-α возрастает, особенно у пациенток с наличием воспалительных процессов в органах малого таза. Эти процессы наиболее выражены у женщин1-й и 2-й группы, у женщин 3-й группы показатели цитокинов приближаются к контрольным значениям.
3. Применение медьсодержащего ВМС постплацентарно, в течение 48 часов и через 40 дней после родов сопровождается уменьшением содержания оксида азота, накоплением конечного продукта перекисного окисления липидов в сыворотке крови, активацией пероксинитрита. Наблюдаемая активация изменения содержания метаболитов оксида азота и пероксинитрита свидетельствует об увеличении образования реакционно - способных радикалов. Уровень оксида азота у женщин 1-й группы уменьшился на 51,5%, 2-й группы – на 34,2%, а у женщин 3-й группы достиг исходных значений.
4. Внутриматочные медьсодержащие контрацептивы имеют 100%-ный контрацептивный эффект. Характер и частота побочных реакций при использовании контрацептивов, состояния здоровья родильницы и характера лактационной функции способствуют снижению частоты осложнений и побочных реакций, а также сохранению физиологических параметров функции репродуктивной системы. В 1-й группе преобладали такие осложнения, как экспульсия (10,8%), увеличение объема и длительности менструации (59,5%), воспалительные осложнения (40,5%). Во 2-й группе преобладали болевой синдром (38,3%), воспалительные осложнения (21,3%), а в 3-й группе – число этих осложнений было минимальным.
5. Разработанная прогностическая матрица для комплексной оценки риска развития осложнений при длительном ношении ВМС дает возможность рассчитать вероятность развития осложнений при определенных факторах риска. Вероятность, что не будет риска осложнений в диапазоне 26,1÷45,9, в диапазоне 46,0÷65,7 вероятность развития осложнений средняя, в диапазоне 65,8÷85,4 вероятность развития осложнений максимальна.

Электронная версия прогностической карты предназначена для врачей первичного звена здравоохранения, удобна в обращении и позволяет при помощи мобильного телефона определить степень риска развития осложнений.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.18.01 AT THE TASHKENT**

 **PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE ON AWARD OF SCIENTIFIC**

 **DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES**

**ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

**YUSUPOVA UMIDA MASHARIFOVNA**

**PREDICTION AND PREVENTION OF COMPLICATIONS OF INSERTION OF THE INTRAUTERINE DEVICES IN WOMEN IN THE POSTPARTUM PERIOD**

**14.00.01 - Obstetrics and Gynecology**

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)**

**ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2019**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.1.PhD/Tib58**

The dissertation has been prepared at the Andijan state medical institute

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian, English) languages on the website of Scientific Council [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) and on the website of “ZiyoNet” Information and educational portal [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz).

|  |  |
| --- | --- |
| **Scientific consultant:** | **Aupova Farida Mirzaevna**doctor of medical sciences, professor |
| **Official opponents:** | **Kattaxodjaeva Maxmuda Hamdamovna**doctor of medical sciences, professor |
|  | **Karimova Feruza Dzhavdatovna**doctor of medical sciences, professor |
| **Leading organization:** | **Republic Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology** |

Defense will take place «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2019 at \_\_\_\_\_ at the meeting of scientific council number Ds.27.06.2017.Tib.29.01. at the Tashkent pediatric medical institute at adress: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 262-33-14 е-mail: mail @.tashpmi.uz) .

Doctoral dissertation is registered in Informational-resource center of Tashkent pediatric medical institute, registration number №, The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 262-33-14 )

Abstract of dissertation sent out on «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2019 year

(mailing report\_\_\_\_\_\_\_on \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2019 year)

**A.V.Alimov**

Chairman of scientific council on award of scientific

degree of doctor of sciences MD, professor

**E. A. Shamansurova**

Scientific secretary of scientific council on award

of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

**D.I. Akhmedova**

Chairman of scientific seminar under scientific council on award

of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

**INTRODUCTION (abstract of the thesis of the Doctor of Philosophy (PhD)**

**The aim of the research work:** to study the complications in the postpartum period and their prediction in women using intrauterine contraception in the postpartum period.

**The object of the research work:** The study was based on clinical and laboratory examination of 128 women of comparable age who were sent to the maternity ward of the 2nd maternity complex of the city of Andijan and the maternity complex No. 9 of Tashkent in the period from 2013 to 2014. All examined pregnant women of fertile age without severe extragenital pathology of comparable age.

**The scientific novelty of research works.**

for the first time it was revealed that in women IUDs when inserted post-placentally, within 48 hours and 40 days after birth, the risk of complications is associated with the time of intrauterine administration and the occurrence of inflammatory processes;

it is proved that a change in the level of pro- and anti-inflammatory cytokines and the state of the NO-ergic system depending on the timing of the insertion of the IUD in the postpartum period leads to inflammatory processes;

it was determined that a decrease in the degree of lymphocyte-platelet adhesion leads to inflammatory processes of the pelvic organs and, as a result, an increase in the movement of immunocompetent cells during the development of inflammatory processes of the pelvic organs;

for the first time it was proved that when an IUD is inserted post-placentally, within 48 hours and after 40 days of the postpartum period, the risk of complications and the occurrence of inflammatory processes is associated with the time of intrauterine administration;

the developed prognostic table for a comprehensive assessment of the risk of complications with prolonged wearing of the IUD makes it possible to calculate the likelihood of complications with certain risk factors. The probability that there will be no risk of complications in the range of 8.7 ÷ 28.5, in the range of 28.6 ÷ 57.1, the likelihood of developing complications is average, in the range of 57.2 ÷ 85.4 the likelihood of developing complications is maximum.

**Implementation of the research results**. Based on the results of studies when inserting an IUD at various times of the postpartum period, early diagnosis of complications:

methodical recommendations “Intrauterine contraception” were developed and implemented, which are implemented in practical health care (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8H-3/58 of 04/27/2016). These guidelines make it possible to identify the main factors leading to the development of complications and the mechanism of their development.

The developed electronic version of the prognostic card is intended for primary care physicians, is easy to use and allows you to determine the risk of complications using a mobile phone.

The results of the study were introduced into the work of the Perinatal Center of Andijan Region and the 1st maternity complex in Andijan.

**The structure and scope of the thesis**. The thesis consists of introduction, 3 chapters, conclusions, bibliography list. Volume of theses is 104 pages

**НАШР ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (Часть I; Part I)**

1. Юсупова У.М., Комарин А.С. Кровотечения при ношении ВМК и их связь с системой оксида азота // Вестник ТМА. – Ташкент, 2013. – №3. – С. 132–135(14.00.00, №13).
2. Юсупова У.М., Комарин А.С. NO-эргическая система крови и цервикального смыва у женщин, пользующихся ВМК // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – №5.– С. 125–127 (14.00.00, №3).
3. Юсупова У.М. Реакция асептического воспаления и ВМК // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – №3. – С. 254–256(14.00.00, №15).
4. Юсупова У.М. ВМК и их роль в развитии инфекционно-воспалительных процессов органов малого таза // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – №3. – С. 257-258(14.00.00, №15).
5. Юсупова У.М., Аюпова Ф.М. Показатели провоспалительных цитокинов у женщин с ВМС и воспалительные заболевания гениталий // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – №3. – С. 259–263 (14.00.00, №15).
6. Yusupova U.M., Inoyatova F.Kh. The relationship between development of inflammatory diseases of pelvic organs and expression of pro inflammatory cytokines in women with IUD // European Science Review. – Vienna, 2016. - № 9-10. –Р. 150-153 (14.00.00, №19).
7. Юсупова У.М., Иноятова Ф.Х. Содержание цитокинов в смывах цервикального канала женщин с ВМК в динамике их ношения // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2016. – №3-4. – C. 245–249(14.00.00, №22).
8. Юсупова У.М., Аюпова Ф.М., Арипова М.Х. Патогенетические механизмы развития осложнений у женщин, пользующихся ВМС // Вестник ТМА. – Ташкент, 2017. – №2. – С. 61–63(14.00.00, №13).
9. Yusupova U.M. Evaluate the effect of copper bearing IUD on women reproductive health // European Science Review. – Vienna, 2017. - №1-2. – P. 165-167. (14.00.00, №19).

**II бўлим (Часть II; Part II)**

1. Yusupova U.M., Aupova F.M. Performance Evaluation of proinflammatory cytokines in women using intrauterine contraceptive // European applied Sciences. – Germany, 2014. - №12. – Р. 26-27.
2. Юсупова У.М., Аюпова Ф.М. Динамика изменения метаболитов оксида азота у женщин с ВМС // Новые задачи современной медицины. 3-яМеждународная научная конференция. – СПб., 2014. – C. 81–83.
3. Юсупова У.М., Мамажанова С. А.NO-эргическая система крови и цервикального смыва у женщин с ВМС // Профилактическая медицина сегодня и завтра /Материалы республиканской научно-практической конференции. – Андижан, 2015. – С. 782.
4. Юсупова У.М., Мамажанова С. А. Кровотечение при ношении ВМК и их связь с системой оксида дзота // Профилактическая медицина сегодня и завтра /Материалы республиканской научно-практической конференции. – Андижан, 2015. – С.782.
5. Юсупова У.М., Мамажанова С.О. Влияние ВМС на контаминацию влагалища в послеродовом периоде // Профилактическая медицина сегодня и завтра /Материалы республиканской научно-практической конференции. – Андижан, 2015. – С. 380.
6. Юсупова У.М., Оценка факторов локального иммунитета до и после введения ВМС // Профилактическая медицина сегодня и завтра /Материалы республиканской научно-практической конференции. – Андижан, 2015. – С. 380.
7. Юсупова У.М., Аюпова Ф.М., Насирова Ф.Ж., Усманова М.Х., Салиев А.Р. Способ раннего прогнозирования осложнений внутриматочной контрацепции. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. Удостоверение № DGU 04214.
8. Юсупова У.М., Аюпова Ф.М. Внутриматочная контрацепция: Методическая рекомендация. – 2013. – 23 с.
9. Юсупова У.М. Оценка приемлемости медьсодержащей ВМС на репродуктивное здоровье женщин // International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. – Boston, USA. 2018. – P. 114-116.

Автореферат «Til va adabiyot ta`limi» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 60х841/16. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.

Шартли босма табоғи: 2,5. Адади 100 нусха. Буюртма № 60.

Гувохнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.

1. ЖССТ маълумоти, 2014 йил. [↑](#footnote-ref-1)
2. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони [↑](#footnote-ref-2)
3. ЖССТ маълумоти, 2014 йил. [↑](#footnote-ref-3)
4. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони [↑](#footnote-ref-4)