

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМIIЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ
ИЛМIIЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

КАРШИЕВА ЭЛНОРА ЭЛБЕКОВНА

**ЦЕРВИКАЛ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯНИ ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Бухоро – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Каршиева Элнара Элбековна

Цервикал интраэпителиал неоплазияни таъхислаш ва даволашни
такомиллаштириш 5

Каршиева Элнара Элбековна

Совершенствование диагностики и лечения цервикальной
интраэпителиальной неоплазии 25

Karshieva Elnora Elbekovna

Improving the diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia
..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published scientific works 49

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

КАРШИЕВА ЭЛНОРА ЭЛБЕКОВНА

**ЦЕРВИКАЛ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯНИ ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Бухоро – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияен мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.3.PhD/Tib1817 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.


Илмий раҳбар	Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар	Каримова Нилуфар Набижановна тиббиёт фанлари доктори, доцент Алнева Дилфуза Абдуллаевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот	Наварра халқ университети, Испания


Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил « 8 » сентябрь соат 12³⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий шох кўчаси, 1 уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб саҳифа: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).


Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (96 рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий шох кўчаси, 1 уй. Тел./факс: +99865 223-00-50, Веб саҳифа: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация автореферати 2023 йил « _____ » _____ кунни тарқатилган.
(2023 йил « _____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)




Д.И. Тўхсанова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
ранси ўринбосари, тиббиёт фанлари
доктори (DSc), профессор


Н.Ш. Ахмедова
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари
доктори (DSc), доцент


Г.А. Ихтиярова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар ранси, тиббиёт
фанлари доктори (DSc), профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг аҳамияти ва долзарблиги. Ҳар йили дунёда ушбу касалликнинг 371 000 га яқин ҳолати қайд этилиб, аёллардаги барча хавфли ўсмаларнинг 14,2 % ни ташкил қилади ва 190 000 га яқин ҳолатларда ўлимга олиб келиши қайд этилган. Гинекология фани ва амалиёти ривожланишининг замонавий босқичида, шубҳасиз, бачадон бўйни саратонининг энг кенг тарқалган сабаби сифатида ясси эпителийнинг ўсма олди жараёнлари, яъни бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси келтирилади ва у барча гинекологик касалликларнинг 60-70% ини ташкил этади. В.Н. Прилепская ва ҳаммуаллифлар (2016), ҳамда Роговская С. И. (2019) маълумотларига кўра, цервикал интраэпителиал неоплазия (ЦИН) - бачадон бўйни кўп қаватли ясси эпителийсининг дифференциалланиши ва етилишнинг бузилиши билан характерланадиган касалликлар гуруҳидир. Бачадон бўйни дисплазиясининг асосий морфологик белгилари: пролиферация жараёнларининг фаоллашиши ва хужайра атипиясининг пайдо бўлиши; ядролар қутбланишининг йўқолиши, уларнинг базал ориентациясининг йўқолиши; хужайралар ва ядроларнинг полиморфизмининг пайдо бўлиши, хужайра етилишининг бузилиши ва ядроларнинг аномалиялари, митозлар сонининг кўпайиши, шу жумладан атипик шаклларнинг пайдо бўлишидир.

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...бачадон бўйни саратони аёллар азият чекадиган энг кенг тарқалган онкологик касалликлар орасида иккинчи ўринда туради...»¹. Бир неча йиллар давомида давом этадиган бундай морфоструктуравий касалликлар оқибатда бачадон бўйни саратони ривожланиши юзага келиши мумкин. Тиббиёт фани ва амалиётининг ҳозирги босқичида, олимлар генитал трактнинг бошқа инфекциялари билан бирга одам папиллома вирусининг (ОПВ) бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси ва бачадон бўйни саратони ривожланишининг асосий сабабларидан бири сифатида тан олишади. Турли вируслар билан боғлиқ бўлган бачадон бўйни хавфсиз ўсмаларни даволаш усулини танлаш муаммосининг долзарблиги нафақат репродуктив ёшдаги аёлларда гинекологик патология тузилишидаги юқори частотаси, балки, ушбу патологиянинг репродуктив функцияни амалга ошириш имкониятининг пасайишига қўшган ҳиссаси билан ҳам боғлиқ.

Бачадон бўйни саратони муаммоси Ўзбекистон учун ҳам долзарб бўлиб, Республика Онкология илмий-амалий маркази маълумотларига кўра, а сўнгги йилларда ҳар йили ушбу касаллик оқибатида тахминан 700-800 аёл вафот этади. Ушбу касаллик патогенези, диагностикаси ва скрининги масалалари бўйича жуда кўп тадқиқотлар ўтказилган. Репродуктив ёшдаги аёллар орасида ЦИН нинг олдини олиш, эрта ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича кўплаб тадқиқотлар ўтказилган. Бугунги кунда ЦИН ва бачадон бўйни саратонининг асосий этиологик омили бўлган ОПВ нинг юқиш йўллари маълум бўлиши, ривожланиш механизмлари жуда чуқур

¹Жаҳон Соғлиқни сақлаш Ташкилотининг ҳисоботи, 2022. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

ўрганилганлиги, патологиянинг бирламчи ва иккиламчи олдини олиш чоралари маълум бўлишига қарамай, касалланиш даражаси ўсиш тенденциясига эга. Тажриба шуни кўрсатадики, скрининг имкониятлари тўлақонли даражада ишлатилмайди. Скрининг тўлақонли амалга оширилмаганлиги натижасида бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси ҳамда текширувдан ўтказилиши, муҳим бўлган юқори хавф гуруҳларида касаллик ривожланиши учун хавф омилларини аниқлаш усулларини такомиллаштириш, репродуктив ёшдаги аёллар учун скрининг назорати тизимини ишлаб чиқиш, ЦИН оғирлик даражасига қараб даволаш усулларини такомиллаштириш мутахассислар олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Республикамизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш, онкологик касалликларни эрта ташхислаш ва олдини олиш, республика аҳолисига онкологик ёрдам сифатини жаҳон стандартлари даражасига кўтаришга қаратилган кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Аҳолига ихтисослаштирилган тиббий хизматни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тартибга солиш Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017-йил 7-февралдаги ПФ-4947², «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги, 2018-йил 7 декабрдаги ПФ-5590 «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071 «2017-2021-йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий хизматни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ҳамда 2019-йил 8-ноябрдаги ПҚ-4513 сонли "Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладор аёллар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва қамровини янада кенгайтириш тўғрисида" ги қарорларида: - «аҳолининг юқори сифатли ва самарали тиббий хизматлардан фойдаланиш имкониятини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатиш»³ тўғрисида алоҳида таъкидланган. Шу нуқтаи назардан, инновацион технологиялардан фойдаланган ҳолда бачадон бўйни саратонидан олдинги касалликларини даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш ва жорий этиш каби масалалар ўта муҳим ва долзарб бўлиб қолмоқда.

Тадқиқотнинг республикада фан ва технологияни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиясини ривожлантиришнинг устувор йўналиши доирасида амалга оширилди. VI. «Тиббиёт ва фармакология».

Муаммони ўрганилганлик даражаси. 1953 йилда Reagan J.W. C-r in situ ва нормал бачадон бўйни эпителийси ўртасида оралик позицияни эгаллаган

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 7 йил 2017 февралдаги "Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида" ПФ-4947 сонли фармони. (30.04.2021 йилдаги ўзгартиш ва қўшимчалар билан)

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги "2017-2017 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида"ги ПҚ-3071-сонли қарори

шикастланишнинг цитологик ва гистологик спектрини ўз ичига олган "дисплазия" атамасини таклиф қилди. Бундай ҳолда ҳужайра етилиш жараёнининг бузилиши ҳамда базал мембрананинг жароҳатланмасдан нормал жойлашуви кузатилади (Байрамова Г.Р., 2017; Косенко И.А., 2016; Унанян А.А., 2012; Fokter A., 2015, Huz 2015, Schmidt D., 2016). Бачадон бўйни патологиясининг структурасида кўпинча малигнизация жараёни кузатиладиган бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси (ЦИН) муҳим ўринни эгаллайди (Торчинов А.М., Умаханова М.М., ва бошқ. 2015). Бачадон бўйни онкологик ўзгариши репродуктив ёшдаги беморларда туғиш функциясини амалга оширишни ҳисобга олган ҳолда алоҳида аҳамиятга эга (Роговская С.И., Липова Е.В. 2014).

Айниқса, тадқиқотларнинг кўпчилиги ОПВниг бачадон бўйнининг саратон олди патологик жараёнларнинг ҳамда саратон ривожлантириши ва прогрессиясидаги ролини ўрганишга бағишланган (Белокриницкая Т.Е., 2017; Бестаев Н.В., 2013; Зуева Т.П., 2021; Косенко И.А., 2016; Обоскалова Т.А., 2013; Arbin M., 2013, Benevolo M., 2018, Carrozzi F., 2013, Leon-Maldonado L., 2016, Roik E.E. 2019). ЦИН патогенези, папилломовирус инфекциясининг ўрни, ўзбек аёллари популяциясида бачадон бўйни хавфсиз ўсмалари ва саратон олди касалликларини скрининг ва даволашга бағишланган маҳаллий олимлар тадқиқотлари ўрганилган муаммодан четда қолмади (Каландарова А.И., 2021; Ихтиярова Г.А. 2012; Каттаходжаева М.Х., 2020; Наврузова Н.О., 2020; Мамадалиева Г.И., 2022). Кўпгина мамлакатларнинг йирик университет клиникаларида рандомизацияланган тадқиқотлар, мета-таҳлиллар ўтказилиб, улар асосида кўрсатмалар, протоколлар, скрининг бўйича тавсиялар, натижаларни интерпретация қилиш, аёлларда ЦИН диагностикаси ва даволаш усуллари ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар амалга оширилган.

Шуни таъкидлаш керакки, ЦИН ни аниқланишида даволашнинг амалдаги тактикаси ҳар хил бўлиб, ОПВ тести ҳамда цитологик назорат кузатувдан бирламчи, такрорий эксцизия ва ҳатто гистерэктомия қадар фарқ қилади. Даволаш тактикасининг бундай ўзгариши табақалаштирилган тактикани амалга оширишда энг самарали ёндашувларни аниқлаш ва танлаш учун патогенетик асослаш зарурлигини кўрсатади. Шунингдек, ўзбек аёллари аҳолисига хос бўлган хавфни олдиндан айтиш, уларни бирламчи текшириш мақсадида хавф гуруҳларини аниқлаш ва саратон хавфи баланд бўлган гуруҳларни шакллантириш каби масалалар батафсил кўриб чиқилиши керак. Электрожарроҳлик мулоажага тайёрлаш, шунингдек операциядан кейинги даврда реабилитация тадбирларини амалга ошириш муҳим аҳамиятга эгадир. Бачадон бўйни ва қиннинг дастлабки микробиотик ва иммун ҳолатини ўрганиш масалалари амалий соғлиқни сақлаш тизими учун катта аҳамиятга эга бўлиб, ЦИН ни даволаш пайтида аҳамиятлр ҳисобланади.

Бугунги кунда 2-3 даражадаги ЦИН ни даволашнинг энг кенг тарқалган усуллари турли хил жарроҳлик даволаш усуллари: электрокоагуляция, радиотўлқинли жарроҳлик, лазер ва криодеструкция, бачадон бўйни зарарланган ҳудудларини йўқ қилиш ва олиб ташлашга қаратилган диатермокоагуляция (Титов Д.С., 2016, Santesso N., 2016; Keppler D., 2015).

Адабиётларга кўра, радиотўлқин усули ёрдамида даволаш самарадорлиги 79,4%, криодеструкция билан – 54,8-92,6%, лазер вапоризация усули ёрдамида – 60-90% ва диатермокоагуляция билан – 55% ни ташкил қилади.

Шуни таъкидлаш керакки, ЦИН ривожланишининг башоратчиларини янада ўрганиш, хавф гуруҳларини аниқлаш ва шакллантириш, генитал органларнинг микробиоценозини ўрганиш, бачадон бўйни неоплазиясини даволашнинг янги, самарали усулларини патогенетик асослаш назария ва амалиёт нуқтаи назаридан жуда долзарб ва зарурдир.

Диссертация тадқиқотининг ушбу диссертация ўтказилган олий ўқув юрти илмий-тадқиқот иши режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент Давлат Стоматология Институтининг «Инновацион технологиялардан фойдаланган ҳолда организмнинг патологиядан олдинги ва патологик ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишда янги ёндашувларни ишлаб чиқиш» 2021-2022 йиллар учун мўлжалланган илмий-тадқиқот режаси асосида амалга оширилди.

Тадқиқот мақсади. Бачадон бўйнининг саратон олди касалликларини инновацион технологиялардан фойдаланган ҳолда даволаш самарадорлигини ошириш.

Тадқиқот вазифалари:

ЦИН ривожланиши учун прогностик хавф омилларини аниқлаш учун бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси билан касалланган аёлларнинг соғлиги ва маҳаллий ҳолатини ўрганиш (ретроспектив таҳлил);

ФЕМОФЛОР-16 усули ёрдамида комплекс даволашдан олдин ва кейинги босқичларда саратон олди касалликларда қин ва бачадон бўйни микроэкологиясини ўрганиш;

бачадон бўйни ясси эпителийнинг интраэпителиал неоплазияси билан касалланган аёлларни даволаш динамикасида маҳаллий иммунитет ҳолатини қиёсий жиҳатдан баҳолаш ;

ЦИН билан касалланган аёлларда бачадон бўйни морфологик хусусиятларини ўрганиш;

кенг-майдонли радиотўлқинли аргон-кенгайтирилган электрожарроҳлик ҳамда ультратовуш кавитация усуллари ёрдамида бачадон интраэпителиал неоплази билан касалланган аёлларда янги комплекс даволаш усулни ишлаб чиқиш ва амалга ошириш.

Тадқиқот объекти сифатида бачадон бўйни хавфсиз ўсма касалликлари аниқланган аёлларнинг 455 та касаллик тарихи хизмат қилди (ретроспектив тадқиқот). Бачадон бўйни бачадон интраэпителиал неоплазияси билан касалланган 116 беморни проспектив ўрганилиб, шундан: 1–гуруҳ (асосий) бачадон бўйни саратон олди касалликлари аниқланган 65 нафар бемор ташкил қилиб, кенг майдонли радиотўлқинли аргон-кенгайтирилган электрожарроҳлик ҳамда ультратовуш кавитация усуллари қўлланилди; 2-гуруҳ (таққослаш) ЦИН касаллиги аниқланган 51 нафар бемордан ташкил топиб, диатермоэлектрокоагуляция ёрдамида бачадон бўйни конизацияси ёки эксцизияси орқали анъанавий даволашни ўз ичига олган.

Тадқиқот предметлари- периферик қон ва унинг зардобии лаборатория тадқиқотлари, иммунологик тадқиқотлар учун бачадон бўйнидан суртма, микробиоценозний ўрганиш учун вагинал суртма, морфологик тадқиқотлар учун бачадон бўйни биоматериаллари ишлатилган.

Тадқиқот усуллари. Умумий клиник, инструментал, бактериологик, биокимёвий, иммунологик, морфологик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

интраэпителиал неоплазия билан касалланган беморларда патоген бўлмаган микроорганизмлар таркибининг пасайиши ва шартли патоген микрофлоранинг кўпайиши оқибатида вагинал микробиоценозда шартли ёки аниқ анаэроб дисбиоз шаклида чуқур ўзгаришлар шаклланиши исботланган;

бачадон бўйни неоплазисии билан оғриган беморларда маҳаллий цитокинлар фаолияти, яъни IL-1 β синтези TNF α пасайиши, фагоцитларнинг фаолиятини бузилишига олиб келиши, унинг оқибатидаги вируслар персистенцияси касаллик кечишини оғирлаштириш эҳтимоллигини ошириши асосланган

бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси билан оғриган беморларни даволашда кавитацияланган эритмалардан фойдаланиш маҳаллий биоценознинг тикланишига олиб келиши исботланган;

илк маротаба бачадон бўйни неоплазияларида патогенетик даво сифатида кавитацияланган эритмалар билан олдиндан санация қилинганидан кейин кенг чизиқли радиотўлқинли аргонли электрожарроҳликдан фойдаланиш усулини қўллашнинг юқори самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Амалий соғлиқни сақлаш тизиму учун ўзбек аёллари популяциясига хос бўлган бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси ва бачадон бўйни саратони учун асосий хавф омилларининг прогностик шкаласи ишлаб чиқилган ва илмий асосланган бўлиб, балли тизимда баҳоланиб, хавф гуруҳларини шакллантириш ва устувор скрининг текширувини ўтказиш имконини беради.

Ултратовуш кавитация усулининг юқори самарадорлиги исботланиб, бу жарроҳлик усули билан даволашдан олдин ва кейин қиннинг микроэкологиясини нормаллаштиришга имкон бериб, бу эса ЦИН электрожарроҳлик усули самарадорлигини сезиларли даражада ошириши мумкин. Ултратовуш кавитация билан биргаликда кенг плазмали аргоноплазматик энергиясидан фойдаланган ҳолда ЦИН ни комплекс даволаш усули ишлаб чиқилган ва амалиётга татбиқ етилган. Клиник, микробиологик ва иммунологик тадқиқотлар янги даволаш усулининг анъанавий усуллардан устунлигини исботлади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган замонавий, қўшимча клиник, лаборатор-инструментал ва статистик усуллар, етарлича беморлар сони, экспериментал материаллар, олинган натижаларнинг назарий ва амалий ҳисоб-китобларга мувофиқлиги, хорижий ва маҳаллий тадқиқотлардан олинган натижаларни таққослаш, хулосалаш билан тасдиқланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиясида бачадон бўйни ва қиннинг микроэкологияси ва маҳаллий иммунитет ҳолатининг бузилишини аниқлашдан иборат бўлиб, уларни олдинини олмаслик электрожарроҳлик даволаш натижаларига салбий таъсир қилади; кавитацион эритмалар ёрдамида пастки жинсий аъзолар ҳолатини яхшилашнинг тавсия этилган усули даволашга ижобий таъсир кўрсатиб, даволашнинг самарадорлиги, даволаниш вақтини қисқартиришга, нохуш клиник симптомларни тезда йўқотишга, эпителизациянинг тез шаклланишига ва майин чандиқ тўқималарининг шаклланишига олиб келади. Даволашнинг узоқ муддатли натижалари аёлларнинг ҳайз ва репродуктив функциясини тўлиқ тикланиши ва касалликнинг қайталанишининг йўқлиги ҳисобланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар асосида ЦИН ва бачадон бўйни саратони ривожланиши учун хавф омилларининг прогностик шкаласи ишлаб чиқилган ва амалга оширилган бўлиб, бу биринчи навбатда скрининг тадқиқотлари ва керак бўлганда даволашга мухтож бўлган хавф гуруҳларини шакллантиришга имкон беради;

Ултраовуш кавитацияси ва кенг майдонли аргоноплазматик энергиядан фойдаланган ҳолда илмий асосланган комплекс даволашни жорий этиш аёлларни ЦИН билан даволашнинг бевосита ва узоқ муддатли натижаларини сезиларли даражада яхшилаши аниқланган.

Тадқиқот натижаларини жорий этилиши. Цервикал интраэпителиал неоплазия ривожланишининг клиник, иммунологик, микробиологик ва морфологик хусусиятларини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотнинг олинган илмий натижалари асосида: "Цервикал интраэпителиал неоплазиянинг клиник, иммунологик ва микробиологик параллелари" услубий тавсиялари тасдиқланди (Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг №8н-д/1238 хулосаси, 09.11.2022 йилдан). Ушбу кўрсатмалар умумий амалиёт шифокорлари ва акушер-гинекологлар учун мўлжалланган. "Цервикал интраэпителиал неоплазия билан касалланган беморларни инновацион технологиялардан фойдаланган ҳолда комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш" услубий тавсиялари Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг №8н-д/1239 хулосаси, 09.11.2022 йилдан) ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётида жорий этилган. Ушбу услубий тавсиялар инновацион технологиялардан фойдаланган ҳолда ЦИН диагностикаси ва комплекс даволашнинг янги қўшимча усуллари амалиётга жорий этиш имконини берди;

Олинган илмий натижалар амалий соғлиқни сақлаш соҳасида, хусусан, ТТА клиникасининг гинекология бўлими ва «Family Doctors» клиникасининг клиник лабораторияси амалиётида амалга оширилди (ТДСИ илмий Кенгашининг 3-сонли 1.11.2023 йилдаги баённомаси).

Электрон ҳисоблаш машиналар учун дастур ишлаб чиқилди ва амалга оширилди: "бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиясини даволаш самарадорлигини ошириш дастури" (RMPSGM-Ins.exe), Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги томонидан тасдиқланган № DGU 18871 (от 12.12.2022 г.)

Тадқиқот натижаларини апробация қилиш. Диссертация тадқиқоти натижалари 5 та илмий-амалий конференцияларда, жумладан, 4 таси Халқаро ва 1 таси Республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларини нашр этилиши. Диссертация мавзуси бўйича 22 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шундан 15 та мақола илмий журналларда, шу жумладан, 8 таси республика, 7 таси хорижий докторлик диссертацияларини асосий илмий натижаларини нашр этиш учун Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссияси томонидан тавсия этилган хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, олти боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми адабиётлар рўйхати билан бирга 159 бетдан иборат. Мазкур илмий иш 10 та график, 21 та расм ва 14 та жадвал билан тасвирланган. Адабиётлар рўйхатига ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги 187 та адабиёт манбалари киритилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги асосланган, мақсад ва вазифалари, тадқиқот объекти ва субъектлари тавсифланган, тадқиқот Ўзбекистон Республикасининг фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, унинг илмий янгилиги ва амалий натижалари тақдим этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий-амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш тўғрисида маълумотлар берилган, экспертизадан ўтказиш натижалари, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши кўрсатилган.

Диссертациянинг биринчи «**Бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси муаммосига замонавий қарашлар**» адабиётлар шарҳи бобида бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиясининг асосий сабаблари, бу жараёнда инсон папилломавирусининг роли, жараённинг оғирлигига қараб замонавий диагностика ва даволаш усуллари бўйича тадқиқотларнинг назарий жиҳатлари таҳлил қилинган ҳамда тизимлаштирилган. Тиббий амалиётнинг бошқа соҳаларида аргонеплазматик энергия ва ултратовушли кавитациядан фойдаланиш, шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал қилинмаган ёки тушунтиришни талаб қиладиган жиҳатлари батафсил баён этилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» иккинчи бобида тадқиқотнинг дизайни, ўрганилаётган гуруҳларнинг хусусиятлари, клиник материалнинг умумий хусусиятлари, тадқиқот усуллари тавсифланган. 2019 йилдан 2021 йилгача бўлган даврда белгиланган вазифаларга мувофиқ, бачадон бўйни касалликлари билан касалланган аёлларнинг 455 амбулатор ва стационар тиббий ҳужжатларнинг ретроспектив тадқиқотлари ўтказилди. Улар орасида ЦИН билан касалланган 103 бемор аниқланди. Бачадон интраэпителиал неоплази билан 116 беморларнинг проспектив тадқиқоти

ўтказилиб, улар 2 гуруҳга бўлинди: асосий гуруҳни - 65 нафар аёл ташкил қилиб, даволаш жараёнида инновацион технологиялар қўлланилиб, таққослаш гуруҳини - 56 нафар аёл ташкил қилиб, анъанавий тарзда даволанган. Назорат гуруҳини гинекологик касалликлар мавжуд бўлмаган таққосланадиган ёшдаги 30 нафар аёлдан иборат эди. Ишда умумий клиник, лаборатория тадқиқотлари, шунингдек махсус тадқиқот усуллари қўлланилиб, қўйидагиларни ўз ичига олди: ПАП-тест, ОПВ тести, кольпоскопия, ФЕМОФЛОР 16 ёрдамида бачадон бўйни ва қин микробиосенозини ўрганиш, бачадон бўйни маҳаллий иммун ҳолатини ўрганиш ҳамда морфологик тадқиқотлар амалга оширилди. Проспектив тадқиқотлар анъанавий ва янги даволаш усуллари ЦИН билан касалланган 116 аёлда махсус тадқиқот усулларидан фойдаланган ҳолда даволанишга тайёрлаш, ўтказиш ва натижаларини қиёсий жиҳатдан таҳлил қилишни ўз ичига олди.

Гинекологик текширув. Текширув шикоятларни баҳолаш билан бошланиб, шу билан бирга тиббий анамнез ва объектив тадқиқот маълумотлари, лаборатория ва инструментал текшириш усуллари натижалари ўрганилди. Анамнестик маълумотлар тўпламига шикоятлар, экстрагенитал патология, гинекологик касалликлар, операциялар мавжудлиги ҳақидаги маълумотлар киритилган. Олдинги ҳомиладорликнинг паритети, кечиши ва натижалари ҳақида маълумот йиғилди. Олинган барча маълумотлар диссертация ишнинг барча тадқиқотлари ҳисобга олинган ҳолда биз томонидан ишлаб чиқилган махсус карталарга киритилди. Биологик материалларни йиғиш ва шахсий маълумотларни қайта ишлаш учун ҳар бир текширилган аёлдан ихтиёрий ёзма розилик олинди.

Цитологик тадқиқотлар ТМА клиникасининг 3-клиник лабораториясида ўтказилди. Ушбу турдаги тадқиқот беморни дастлабки даволашда (даволаш бошланишида), шунингдек даволанишдан кейин 6 ва 12 ой ўтгач, унинг самарадорлигини баҳолаш ва касалликнинг қайталанишини аниқлаш мақсадида ўтказилди.

ВПЧ нинг ПЦР диагностикаси. Паст онкоген ва юқори онкоген турдаги ВПЧ (16, 18) ДНК мавжудлигини аниқлаш мақсадида ТМА клиникасининг 3-лабораторияси асосида умумий қабул қилинган методика ёрдамида стандарт тадқиқотлар ўтказилди.

Инфекциялар диагностикаси. Қин ва бачадон бўйни каналининг микробиосенози ГВИ, ЦМВ, ВЭБ, хламидия, микоплазма, уреоплазма ва бошқа микроорганизмларни аниқлаш Дермато-венерология ва косметология РИАМнинг илмий диагностика лабораториясида иммунофермент анализ (ИФА) ёрдамида амалга оширилди (лаборатория раҳбари Холидова Х. Р.). Бунда қин ва бачадон микробиомасининг сифатий ва миқдорий таркибини аниқлаш имконини берувчи "Фемофлор-16" ("ДАК-технология" ИИБ, РФ) комплек қўлланилган (23 микроорганизмлар ҳамда УБМ, *Lactobacterium spp*).

Бачадон бўйни ва қиннинг маҳаллий иммунитет ҳолатини аниқлаш. Иммунологик тадқиқот усуллари Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси инсон иммунологияси ва геномикаси институтида Гариб Ф.Ю. ва бошқ. (1995) усули бўйича LT сериядаги моноклонал антитаналардан

фойдаланган ҳолда иммун ҳолатининг асосий кўрсаткичларини миқдорий аниқлаш усулларида фойдаланган ҳолда амалга оширилди.

Бачадон бўйни биопсияларининг функционал ва морфологик тузилишини аниқлаш бўйича **гистоморфологик тадқиқотлар** Тошкент Давлат стоматология институти патологик анатомия кафедраси асосида доцент Г. Д. Реимназарова раҳбарлигида олиб борилди.

Инновацион технологиялардан фойдаланган ҳолда ЦИНни даволаш усуллари. Даволашнинг электрожарроҳлик усули «ФОТЭК ЕА 141М» қурилмаси ёрдамида амалга оширилиб, ушбу қурилма гинекология соҳасида қўлланиладиган ягона модель бўлиб, бир вақтнинг ўзида диагностика манипуляцияларни (биопсия олиш) амалга оширишга ҳамда юқори самарали даволанишни амалга ошириш имконини беради. Ультратовушли кавитация биологик тўқималарга паст частотали ултратовуш тебранишлари ва кавитацияланган нозик дисперсли доривор эритмалар, яъни ултратовуш кавитацияси орқали таъсир қилиш учун мўлжалланган "АКТИТОН А" қурилмаси томонидан амалга оширилди.

Натижаларни статистик қайта ишлаш учун "Биостатистика" ва "Microsoft Office Excel 2010" дастуридан фойдаланган ҳолда шахсий компютер учун дастурий таъминот дастурларидан фойдаланилган.

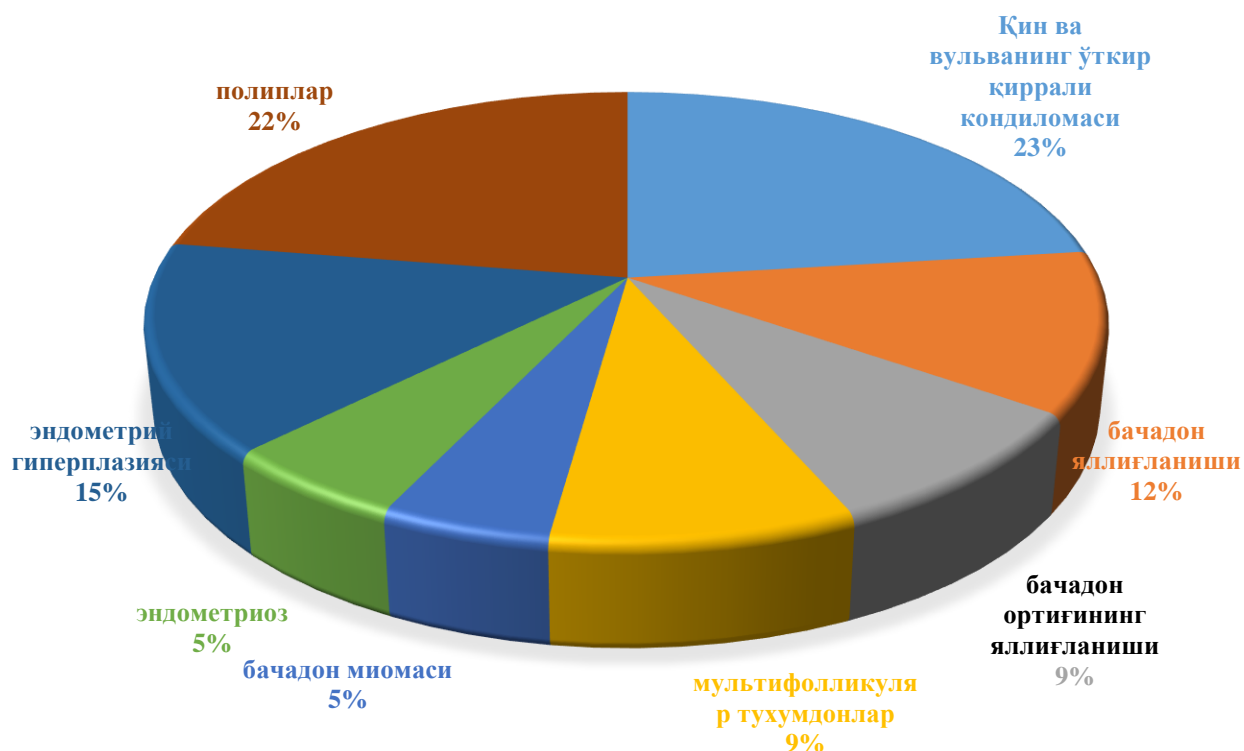
Диссертациянинг «**Бачадон бўйни хавфсиз ўсма касалликлари аниқланган беморларнинг клиник ва лаборатория хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида бачадон бўйни хавфсиз ўсма касалликлари билан касалланган аёлларнинг тиббий тарихини ретроспектив таҳлил натижалари ҳамда 455 амбулатория карталар маълумотлари келтирилган. Текширилган аёлларнинг ёши 26 ёшдан 47 ёшгача бўлган. Ўртача ёш $29,8 \pm 5,13$ ёшни ташкил этди. Умуман олганда, беморларнинг ёши ошгани сайин бачадон бўйни касалликлари учрашининг динамик ўсиши кузатилди. Уларнинг деярли ярми уй бекалари эди (49,5%). Беморларнинг аксарияти гинекологик ёрдамга йилига камида 1-2 марта (79%) эҳтиёж борлигини таъкидладилар.

Бачадон бўйни патологияси билан бирга беморларнинг 68,6 фоизида қўшимча гинекологик касалликлар аниқланиб, уларга бачадоннинг яллиғланиш касалликлари (12,0%) ва бачадон қўшимчалари яллиғланиш касалликлари (9,0%), эндометрийнинг гиперпластик жараёнлари (15,0%), қин ва вулванинг ўткир қиррали кондилomalари (23,2%), мултифолликуляр тухумдонлар (9,0%), бачадон миомаси (5,1%), эндометриоз (5,1%), бачадон канали полиплари (22,5%), диффуз мастопатия (66,2%) кабиларни ўз ичига олди. Цервицит яллиғланиш жараёнлар орасида алоҳида ўрин тутиб, уларнинг частотаси йиллар давомида юқори даражада бўлиб – 2019 йилда 61,7%, 2020 йилда 60,6 % ва 2021 йилда 58,7 % ни ташкил қилди. Бачадон бўйни дисплази (20,2 дан 24,7% гача), ҳужайра атипияси билан кечувчи лейкоплакия (0,6 дан 1,7% гача), аденоматоз (14,7 дан 21,2% гача) каби патологик жараёнлар частотасининг динамик ўсиши аниқланди.

Ташхис клиник кўриниш ва ултратовуш маълумотлари асосида текширилди. Бепуштлиқ 24 (6,4%) аёлда, шу жумладан 12 (3,3%) бирламчи бепуштлиқ аниқланди. Ўрганилганларнинг 39 фоизида ҳайзнинг бузилиши

аниқланди. Дисменорея 20,2% да, анормал бачадондан қон кетиши — 18,8% да аниқланди.

Тиббий хужжатларни ўрганиш ЦИН билан касалланган аёллар орасида соматик касалликнинг юқори даражалилигини кўрсатди.. Дерматологик патологиянинг юқори даражаси - акне, сизиллар, псориаз, папилломалар ЦИН билан касалланган аёлларнинг 42,6 фоизида учраб, бу назорат гуруҳидан деярли 4,5 баравар юқори эди ($p < 0,05$).



1-расм. Қўшимча гинекологик касалликлар

Цистит ва пиелонефрит кўринишидаги сийдик тизимининг яллиғланиш касалликлари ЦИН билан касалланган ҳар бешинчи аёлда (22,0%) аниқланиб, бу назорат гуруҳига қараганда (6,7%) бир неча баравар юқори эканлиги кўрсатди. Шунини таъкидлаш керакки, беморларнинг 67 фоизида енгил анемия, 16 фоизида ўртача анемия, беморларда 2-3 ҳомиладорлик ва камида 2-4 туғиш тарихи бўлган. Бундан ҳомиладорлик ва туғилиш сонининг кўпайиши бачадон бўйни ҳолатига салбий таъсир этиши ва ЦИН ривожланиши учун муҳит деб тахмин қилиш мумкин.

Ҳомиладорликнинг патологик натижаларининг частотаси, хусусан эрта туғиш, бола тушиши, ривожланмайдиган ҳомиладорлик ЦИН билан касалланмаган аёллар кўрсаткичлардан 2 баравар юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,05$). Тиббий хужжатларнинг ретроспектив таҳлилига кўра, клиникага мурожаат қилганларнинг 455 беморида турли хил бачадон бўйни патологияси ва диагностика, терапия ва кузатувни талаб қиладиган ҳолатлар мавжудлиги аниқланди. Бизнинг кузатишларимиз шунини кўрсатдики, саратонга олиб

келувчи касалликлар сони йилдан-йилга ортиб бориб, эҳтимол, бу яхшиланган диагностика билан боғлиқдир.

Сўнгги йилларда бачадон бўйни патологияси билан касалланиш 1,5 баробар ошди. Шу билан бирга, ёш жиҳатидан асосан 37-45 ёшга тўғри келиб, ҳаётнинг ушбу даври алоҳида хушёрликни талаб қилади. Тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, ЦИН билан касалланган аёлларнинг умумий ва репродуктив саломатлиги индекси тез-тез учрайдиган юқумли ва вирусли касалликлар (ҳар бир аёлга 3,5 та касаллик, ҳайз кўриш функциясининг бузилишининг юқори частотаси, кўп сонли туғиш ва абортлар сони) туфайли паст бўлиб чиқди. Баҳолаш жараёнида иммунитет танқислигининг ривожланишига ва маҳаллий иммунитет жараёнларини бостирилишига олиб келувчи омиллар, шунингдек, маълум салбий омил мавжуд бўлганда патологик жараённи кўзғатувчи омилларга бўлиниши мумкин бўлган омиллар гуруҳи аниқланди. Олинган маълумотлардан Бачадон бўйни саратонининг хавф омиллари тўғрисида маълум хулосалар чиқариш мумкин. Олинган маълумотларга асосланиб, бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси хавфини башорат қилиш учун жадвал ишлаб чиқилган (1-жадвал).

Фойдаланиш қулайлиги учун биз ЦИН ривожланишининг 10 та асосий хавф омилни аниқладик. Бунга аёлнинг ёши, туғилиш ва абортлар сони, хамроҳ бўлган юқумли касалликлар, кенг тарқалган соматик касаллик - анемия, фон касалликлари ҳамда бачадон бўйни шикастланиши, жинсий ҳаётнинг табиати, гормонал касалликлар ва гормонал конирацепция воситалардан узоқ муддатли фойдаланиш, ОПВ инфекцияси, ОИВ ва бошқа жинсий йўл билан юқадиган инфекциялар асосида юзага келувчи иккиламчи иммуносупрессия каби омилларни ўз ичига олди. Цитологик тадқиқотлар натижалари ЦИНнинг оғирлигини аниқлашда жуда муҳимдир. Ҳар бир параметр 0 дан 2 баллгача баҳоланди. Баллар йиғиндисининг тақсимланишини 0 дан 30 гача бўлганлигини ҳисобга олсак, хавф даражасига кўра градация оғирлик даражасига тенг эди. 0 дан 10 баллгача индивидуал равишда баҳоланганда, хавф паст деб баҳоланиши мумкин. 10 дан 20 баллгача - ўртача даража ва 20 дан 30 баллгача - юқори даражадаги хавф деб қаралди. Шунга кўра, бачадон бўйни саратони ривожланишининг аниқланган хавфи бачадон бўйни патологияси бўлган аёлларни кузатиш тактикасига асосланиши керак. Бачадон бўйни саратони хавфи ўртача ёки юқори бўлган аёллар (10 дан 30 баллгача) биринчи навбатда текширилиши керак. Аммо бу миллий стандартларда назарда тутилган мунтазам скрининг ўтказилмаслиги керак дегани эмас.

Диссертациянинг «**Цервикал интраэпителиал неоплазиядаги клиник ва морфологик параллеликлар**» номланган тўртинчи бобида бачадон бўйни биопсиясининг клиник, лаборатория параметрлари ва морфологик хусусиятлари тўғрисида маълумотлар келтирилган. 2020 йилдан 2022 йилгача бўлган даврда тўлиқ текширувдан сўнг биз турли даражадаги ЦИН ташхиси қўйилган 116 аёлни аниқладик. Беморлар 2 гуруҳга бўлинган: асосий гуруҳ (65 киши) - инновацион технологиялардан фойдаланган ҳолда янги усул ёрдамида даволанган. Таққослаш гуруҳи анъанавий даволанишни олган ЦИН билан

касалланган 51 бемордан иборат эди. Бачадон бўйни патологияси бўлмаган 30 та деярли соғлом аёлларнинг маълумотлари назорат сифатида хизмат қилди. Ташхис ОПВ га текшириш ҳамда клиник, колпоскопик ва цитологик усуллари асосида ўрнатилди.

ЦИН билан касалланган деярли ҳар иккинчи бемор (38,7%) анамнезида ёки текширув даврида ҳайз даврининг бузилиши, ЦИН билан касалланмаган гуруҳда эса атиги 17,1% ($p < 0,05$) бўлган. Акушерлик тарихини ўрганиш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги аёлларнинг 69,3% 2 дан 4 гача ҳомиладорлик бўлган, назорат гуруҳида эса асосон (68,2%) 1-2 ҳомиладорлик бўлган.

1-жадвал

Анамнезидаги ўтказилган гинекологик касалликлар

Кўрсаткичлар	ЦИН билан касалланган аёллар n=116		Назорат гуруҳи n=30	
	абс.	%	абс.	%
Анамнезидаги гинекологик касалликлар				
Цервицит, кольпит	124	57,1*	10	33,3
Сурункали аднексит	89	66,9*	6	19,9
Бачадон бўйни эрозияси	18	11,5*	1	3,3
Лейкоплакия, эритроплакия	6	3,8*	-	-
Тухумдон кистаси	29	18,6*	2	6,7
Сактосальпинкс	17	12,4*	1	3,3
Бачадон миомаси	11	7,1*	1	3,3
Бачадон бўйни полиплари	15	9,6*	1	3,3
Анамнезда ўтказган гинекологик операциялар				
Тухумдон кистаси	12	7,7	2	6,7
Бачадон миомаси	5	3,2*	-	-
Эктопик ҳомиладорлик	6	3,7	1	3,3
Аденомиоз	7	4,5*	-	-

Изоҳ: * - $p < 0,05$ назорат гуруҳига нисбатан

Анамнезга кўра, ўрганилган аёлларда энг кўп учрайдиган асоратларлардан бири спонтан абортлар (18,3%) ва эрта туғиш (7,4%) эди. Кўпинча асосий гуруҳда ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи аниқланиб (39,9%), беморларнинг 33,2 фоизида прееклампсия белгилари кузатилди, 27,5% да ҳомила ривожланишининг кечикиш синдроми аниқланди ва олиго- ёки полигидрамниоз 29,8 фоизида ҳомиладорликни мураккаблаштирди.

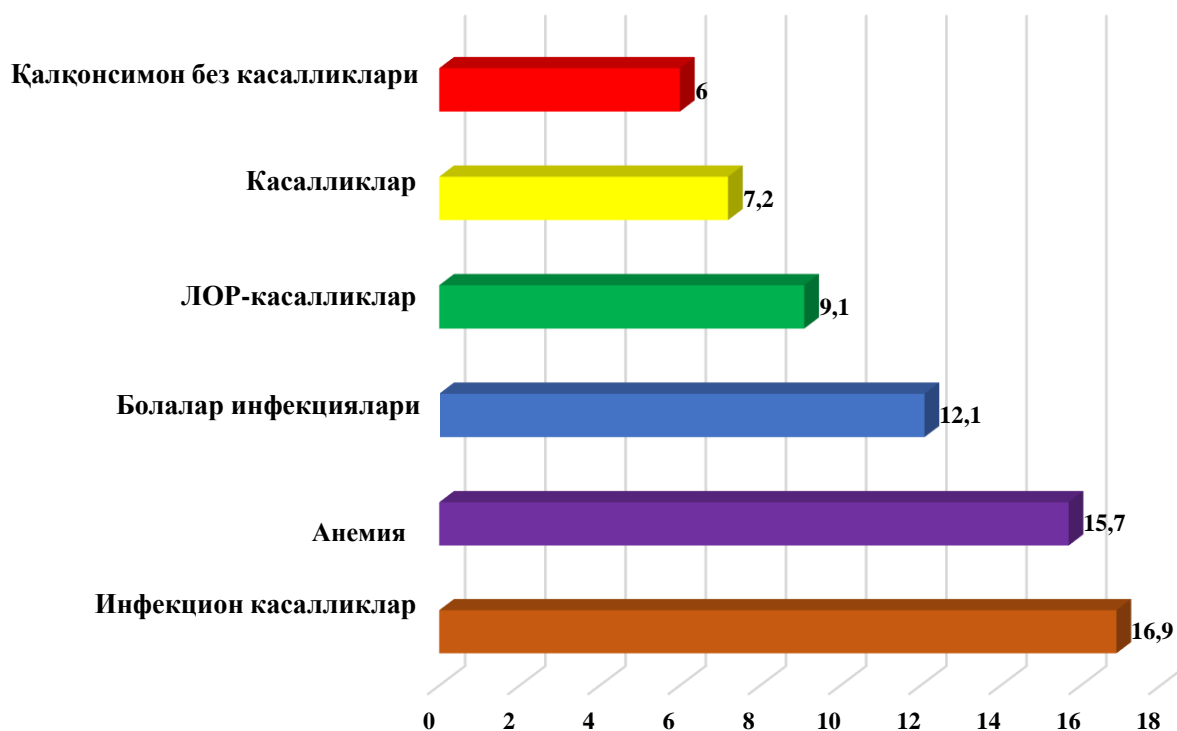
Жадвалдан кўриниб турибдики, ўрганилганларнинг аксарияти анамнезда битта ёки бир нечта гинекологик касалликларга чалинганлиги маълум бўлди. Пастки ва юқори жинсий йўлларнинг яллиғланиш касалликлари биринчи ўринда бўлиб: цервицит, колпит (57,1%), аднексит (66,9%), бу ЦИН ривожланиши ва репродуктив тизимнинг олдинги яллиғланиш касалликлари ўртасидаги шубҳасиз боғлиқликни кўрсатади. Шуни таъкидлаш керакки, ЦИН

билан касалланган аёлларнинг 34,9% (учдан биридан кўпроғи) бачадон бўйни патологияси аниқланиб, улардан ҳатто 19 нафар беморда илгари псевдоэрозия, лейкоплакия ёки дисплази сабабли деструктив даволаниш амалга оширилган.

Текширилган аёлларнинг соматик саломатлигини ўрганиш (2-расм) уларнинг деярли ҳар иккинчиси қандайдир сурункали экстрагенитал патологиядан азият чекканлиги аниқланди. Шундай қилиб, анамнезга кўра, ЦИН билан касалланган аёлларнинг 89,0 фоизида болаликдаги юқумли касалликлар (қизамиқ, қизилча, сувчечак, паротит, ўткир респиратор инфекциялар, томоқ оғриғи, грипп) билан касалланганлиги мавжуд бўлди. Соматик касалланиш кўрсаткичларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, энг кўп учрайдиган патологиялар болаликда ўтқазган юқумли касалликлар, айниқса ЛОР аъзолари, қалқонсимон без касалликлари, анемия ва сийдик тизимининг яллиғланиш жараёнлари бўлган. Нисбий хавф ва унинг мумкин бўлган тебранишларининг муҳим аҳамиятга ега бўлган чегараларини ўрганиш шуни кўрсатдики, 1 - ўрин юқумли касалликларга (ОР = 16,9), 2 – болаликдаги ўтқазган юқумли касалликларига (сувчечак, паротит, ОР = 12,1), 3-ўрин юқумли касалликларга сурункали ЛОР-органлар касалликларига (ОР = 9.1), 4-сийдик тизими касалликлари (ХР = 7.2), 5 - қалқонсимон без касалликлари (ОР = 6.0) га тегишли эканлиги аниқланди.

Жинский органларнинг ўсмалари ривожланишига ирсий омиллар ва оилавий мойилликни таҳлил қилиш ўрганилган иккала гуруҳдаги ишончсиз фарқларни кўрсатади. Шундай қилиб, асосий гуруҳдаги аёлларнинг 6,8% ва назорат гуруҳининг 4,7% энг яқин қариндошларида (оналар, опа-сингиллар, қизлар) жинский аъзолар неоплазмалар мавжудлигини кўрсатди. Колпоскопик текширув маълумотлари шуни кўрсатадики, нормал колпоскопия, шу жумладан ҳақиқий ясси эпителий, цилиндрсимон эпителий ва нормал трансформация зонаси белгилари мавжудлиги асосий гуруҳдаги текширилган беморларнинг 24,2 фоизида ва таққослаш гуруҳида сезиларли даражада кўпроқ бўлиб, 69,7% ($p < 0.001$) ни ташкил қилди. Бачадон бўйни биопсияси, шунингдек, бачадон бўйни соҳасидан суртма олиш олиш ЦИН диагностикаси учун " олтин стандарт " деб ҳисобланади.

Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, бу усулларнинг сезгирлиги 86,7%, хослиги 90,4% ни ташкил қилади. Морфологик текширувни ўтқозиш учун 76 аёлнинг дастлабки Папаниколау усули ёрдамида олинган суртмаларнинг цитологик текшируви (ПАП тести) ва йодсиз зоналарни аниқлаш усули ёрдамида кенгайтирилган колпоскопия ҳамда бачадон бўйни конизациясидан кейин бачадон бўйинидан мақсадли биопсия вақтида биоптатлар олинган.

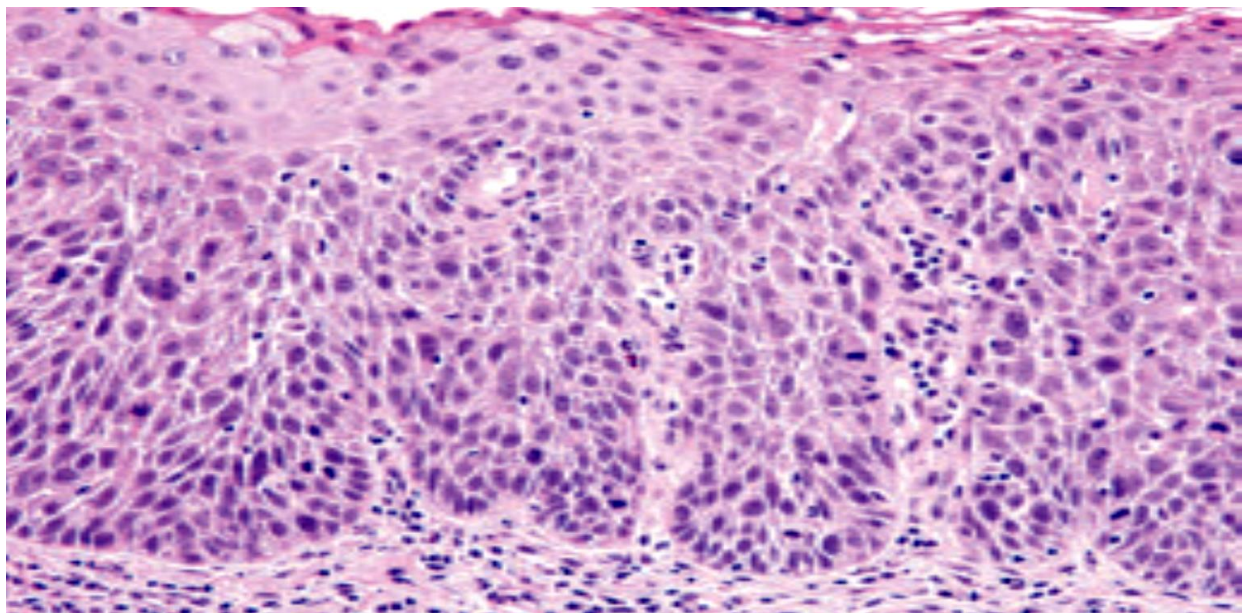


2-расм. Соматик патологиянинг нисбий хавф индексига қараб тақсимланиши (100 текширилган беморларга нисбатан)

Морфологик тадқиқотлар натижасида қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди. Ёш тоифаси бўйича беморлар 4 гуруҳга бўлинган. Улардан 20-30 ёшдаги 20 нафар бемор, 30-40 ёшдаги 29 нафар бемор, 40-55 ёшдаги 17 нафар бемор ва 55-65 ёшдаги 8 нафар беморлар гуруҳига бўлинди. Гистологик текширув хулосасига кўра, турли ёш тоифаларида бачадон бўйни шиллиқ қаватининг эрозив жароҳатланиши, яллиғланиш жараёнлари ва турли даражадаги диспластик жараёнлар, шунингдек, интраэпителиал жароҳатланиш ҳолатлари қайд этилган. Шундай қилиб, ўрганилган гуруҳларда 20 нафар аёлда ЦИН I энгил дисплазияси аниқланиб, 26,3% ни ташкил этди; 13 нафар аёлда ЦИН II -17,1%; 35 нафар беморда эрозия, шу жумладан стационар эндоцервикозлар аниқланиб, жами 46,1% ни ташкил этди, шунингдек бачадон бўйни безли полиплари 8 та ҳолатда қайд этилиб, 10,5% ни ташкил қилди. Адабиёт манбаларига кўра, 40-55 ёш гуруҳида ўртача даражадаги дисплазия белгилари устунлик қилган, аммо бизнинг кузатишларимизда ушбу кўрсаткич 30-40 ёшда устунлик қилиши аниқланди.

Эрозив ўзгаришлар безли полиплар билан биргаликда интраэпителиал карцинома, неоплазия ва аденокарцинома ривожланиши учун ривожланишга сабаб бўлувчи омил ва фон сифатида хизмат қилиб, малигнизация жараёнига олиб келиши мумкинлиги аниқланди. Ёнгил даражадаги дисплазия жараёнининг морфологик ҳолати эпителиал ҳужайраларининг нотекис кўпайиши, ядроларнинг гиперхромияси, лимфоцитлар ва моноклеарлардан ташкил топган яллиғланиш ҳужайралари инфилтрацияси аралашмаси билан тавсифланган.

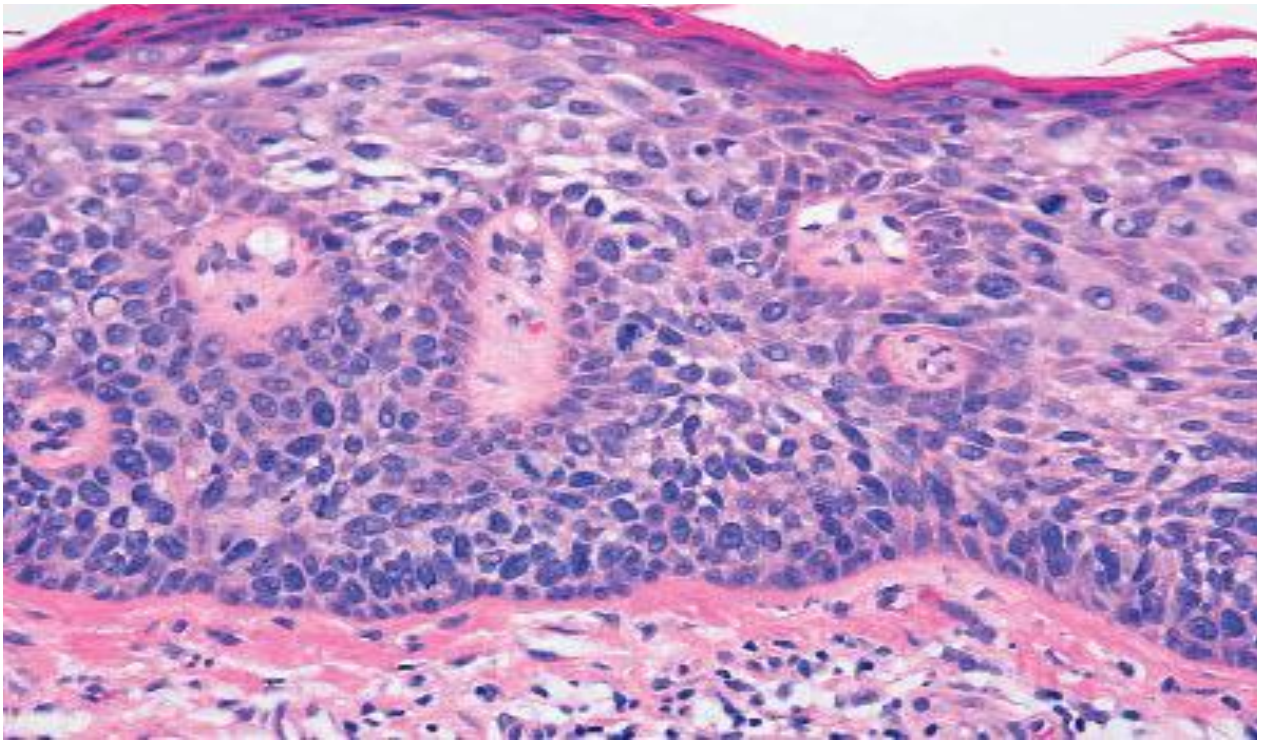
Бизнинг тадқиқотларимизда ясси эпителийнинг интраэпителиал неоплазияси ҳолатларининг аксариятида яллиғланиш жараёнининг мавжудлиги микробиологик, цитологик ва морфологик тадқиқотлар билан тасдиқланган. Баъзи ҳолларда бачадон бўйни кўп қатламли ясси эпителийсининг гиперплазияси билан лейкоплакиянинг ривожланиши деструктив ўчоқлар ривожланиши билан кузатилди (3-расм).



3-расм. Бачадон бўйни кўп қатламли ясси эпителийсининг деструктив ва кератинизация ўчоқлари билан кузатиладиган гиперплазияси. Гематоксилин ва эозин билан бўялган. 40 хажмда катталаштирилган.

Ўртача даражадаги дисплазия белгилари билан ясси эпителийнинг фрагментлари, қалинликда псевдоэластик тузилмалар томонидан интраэпителиал соха шикастланган, эпителий ҳужайралари тарқоқ жойлашган бўлиб, маълум соҳаларда яқин ҳамда дискариоз билан жойлашган (4-расм).

Бачадон бўйни кесимларида текис эпителиал ҳужайраларининг пролиферацияси аниқ кўриниб, уларнинг баъзилари юмалоқ шаклга эга бўлиб, пастки қисмларида уларнинг шаклларининг чўзилган ва миёметриймга яқин жойлашган. ЦИН ривожланиши билан, айниқса 2-3 даражада, гиперхромик ядроли ҳужайралар сони ортади. Ўртача даражадаги дисплазия жараёнида ядролари катталашган ҳужайралар аниқланиб, уларнинг цитоплазмаси ингичка нурли чизиққа эга.



4-расм. Интраэпителиал шикастланиш мавжуд бўлган оғир даражадаги дисплазия аниқ тасвири. Гематоксиллин ва эозин билан бўялган. 40 хажмда катталаштирилган

Шундай қилиб, турли ёшдаги аёлларда бачадон бўйни морфологик текшируви натижалари шуни кўрсатдики, 40 ёшдан ёшроқ бўлган аёлларда неопластик ва интраэпителиал карцинома ривожланиш хавфини ошиш тенденцияси мавжудлиги аниқланди. ЦИН нинг деярли барча ҳолатларида, ушбу патологияга хос бўлган морфологик ўзгаришлар билан бир қаторда, асосий тўқималарнинг яллиғланиш жараёнининг гистологик белгилари мавжуд бўлиб, бу асосий патологияни даволаш натижаларини яхшилаш учун яллиғланишга қарши терапия зарурлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «**Цервикал интраэпителиал неоплазия билан касалланган беморларни комплекс даволашда инновацион технологиялардан фойдаланиш самарадорлигини асослаш**» деб номланган 5-боби ўрганилаётган беморларнинг вагинал микробиоценозини ўрганишга бағишланган эди. Даволашдан олдин ва даволанишдан кейин ЦИН билан касалланган аёлларнинг икки гуруҳда вагинал микробиоценозини ўрганиш ўтказилди. Асосий гуруҳга дезинфекцияловчи эритмалар ёрдамида ултратовушли кавитация усулини ўз ичига олган беморлар киритилган. Таққослаш гуруҳи миллий ва маҳаллий протоколларда белгиланган анъанавий даволанишн усули қўлланилган беморлар киритилди. Микробиоценозни тўлиқ аниқлаш учун биз ФЕМОФЛОР усулининг асоси бўлган ПЦР диагностикасига асосланган ФЕМОФЛОР 16 усулидан фойдаланиб, ушбу усул организмдаги касалликнинг кўзгатувчисини жуда оз миқдорда бўлганида ҳам аниқлаш имконини беради.

Ушбу технология аёл урогенитал трактининг нормал ва шартли патоген микрофлорасини ҳар томонлама миқдорий тавсифлашга имкон беради. Ушбу

тўпладан фойдаланиб, *Lactobacillus spp.* ва 23 клиник жиҳатдан муҳим патоген, шартли патоген микроорганизмлар (факультатив анаэроб, мажбурий анаэроб, микоплазмалар, уреоплазмалар), *Candida* замбуруғи каби организмлар ва уларнинг нисбати аниқланди. Биологик намуналар умумий қабул қилинган кўрсатмаларга мувофиқ баҳоланди ва инсон ДНК геномлари/эквиваленти (ge) 10 нинг 4 даражадан ортиқ бўлган патологик ҳисобланди.

2-жадвал

ЦИН билан касалланган беморларда вагинал микробиоценоз ҳолати (%)

Микробиоценоз даражаси	Асосий гуруҳ n= 15	Таққослаш гуруҳи n=12	Назорат гуруҳи n=10
Абсолют нормоценоз	0	0	3
Шартли нормоценоз	12,5*	13,5*	22,3
Нисбий нормоценоз	9,5*	6,8*	46,5
Шартли анаэробный дисбиоз	29,7*	27,5*	11,3
Аниқ анаэробный дисбиоз	25,0*	27,5*	5,0
Аралаш дисбиоз	13,2	23,5*	10,0

Изоҳ: * - $p < 0.05$ назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан

ЦИН билан касалланган аёлларнинг ўрганилган гуруҳларида микробиоценоз даражасининг ўзгариши деярли бир хил даражада бўлиб, аммо улар назорат гуруҳидан сезиларли даражада фарқ қилди (2-жадвал). Назорат гуруҳидаги деярли ҳар бир аёлда нисбий нормоценоз аниқланганига қарамай, қолган икки гуруҳда ушбу кўрсаткич 5-6 барабар кам учраши аниқланди. ЦИН билан касалланган беморларнинг кўпчилигида 55-60% дан ортиқ шартли ёки аниқ анаэроб дисбиёз ҳолати аниқланди. Ҳеч шубҳа йўқки, вагинал биоценознинг бундай паст даражаси жарроҳлик амалиёти ва тўқималарни даволаш жараёнларининг самарадорлигини пасайтиради.

ЦИН билан оғриган беморларда *G.vaginalis*+*Provitella bovia* +*Porphyromonas spp.*, шунингдек *Atopobium vaginalis*нинг 81,0-88,8% да аниқланиши гарднерелёз ва бактериал вагиноз мавжудлигини кўрсатиши эътибор қаратиб, шубҳасиз, даволаниш самарадорлигига таъсир қилади ҳамда операциядан олдин консерватив терапия зарурлигини белгилайди. Асосий гуруҳда терапия фаоллаштирилган дезинфекцияли эритмалар ёрдамида амалга оширилди. Таққослаш гуруҳида миллий стандартларда қабул қилинган Клиндамицин фосфат, Клотримазол ва Тинидазолни ўз ичига олган вагинал капсулаларни маҳаллий даволаш учун 6 кун давомида қўлланилган.

Натижалар яллиғланиш жараёнида мавжуд микроб пардаларни вагинал ва бачадон девор тозалашда иштирок этувчи кавитирлашган эритмалардан фойдаланиш юқори самарадорлигини кўрсатиши ва шу натижада дориларнинг таъсирини ошириши аниқланди. Фаоллаштирилган эритманинг пуфакчалари

ёрилишидан бундай даволашда мавжуд бўлган микромассажнинг таъсири микроциркуляцияни яхшилашга ҳисса қўшадиган тўқима микромассажининг таъсирини яратади. Ушбу уч томонлама таъсир қисқа вақт ичида тўқималарнинг ҳолатини яхшилашга, операциядан кейинги даврни яхшилашга имкон берди. Маҳаллий иммунитет ҳолатининг параметрларини қиёсий таҳлил қилиш кавитацияланган эритмалардан фойдаланишнинг яллиғланишга қарши ва иммунитетни яхшиловчи таъсирининг юқорилилигини кўрсатди. Операциядан олдинги бундай тайёргарлик бачадон бўйни жарроҳлик даволашдан кейин клиник кўрсаткичларнинг сезиларли яхшиланишига ёрдам берди. Асосий гуруҳдаги 42 (64,6%) аёл ва таққослаш гуруҳидаги 38 (74,5%) аёл бачадон бўйни ҳалқа эксцизия амалиёти ўтказилди. Асосан, кўрсатмалар қуйидагиларни ўз ичига олди: 2-3 турдаги трансформация зонаси мавжуд бўлган колпоскопик расм. Асосий гуруҳнинг 33,4% ва таққослаш гуруҳининг 25% ҳолатларида бачадон бўйни конизацияси амалга оширилди.

Ўтказилган тадқиқотлардан кўриниб турибдики, бачадон бўйни тўқималарига аргоноплазма таъсир қилиш бир қатор ижобий натижаларга, травматизациянинг паст даражалиги, шунингдек юқори терапевтик таъсирга эга эканлиги билан белгиланди. Аргоноплазматик коагуляциядан кейин динамикада ўтказилган кольпоскопия натижаларига кўра, 2,5 ойдан кейин тўлиқ тикланиш частотаси 93,8% да, диатермокоагуляциядан кейин эса 82,4% ни ташкил етди, бу ДЭЖ билан солиштирганда тезроқ тикланишни кўрсатади. Шундай қилиб, аргоноплазматик коагуляциянинг кўпол чандиқлар ривожланмасдан мақсадли юмшоқ коагуляция каби хусусиятларининг мавжудлиги ушбу техникани янада қўллашда, хусусан, ҳали туғмаган ёки ҳомиладор бўлишни режалаштираётган аёллар учун катта афзалликлардан биридир.

Клиник, микробиологик ва иммунологик тадқиқотлар натижасида биз жарроҳликдан олдинги ва кейинги даврда ултратовушли кавитациядан фойдаланишнинг ўзига хос хусусиятларини, шунингдек, бачадон бўйни тўқималарига аргоноплазма таъсирининг юқори самарадорлигини исботладик. Аргоноплазматик коагуляциядан кейин ўтказилган кольпоскопия натижаларига кўра, тўқималарнинг тўлиқ тикланиши 2 ой ичида беморларнинг 93,8 фоизда, диатермокоагуляциядан кейин эса 82,4% да тўлиқ тикланиши кузатилди.

ХУЛОСАЛАР

1. Бачадон бўйни ясси эпителийнинг интраэпителиал неоплазияси гинекологик патология орасида етакчи ўринни эгаллаб, жароҳат чуқурлигини аниқлаш ва даволаш усулини танлаш учун чуқур скрининг текширувини ўтказишни талаб қилади. ЦИН 2 ва ЦИН 3 ни даволашда инновацион технологиялардан фойдаланган ҳолда таклиф этилаётган янги комплекс даволашдан фойдаланиш жарроҳлик амалиёти самарадорлиги ва узок муддатли натижаларини 2-3 барабар оширади.

2. Жинсий фаолиятнинг эрта бошланиши, кўп сонли ҳомиладорлик, туғиш ва аборт муолажасини ўтқазиш, жинсий аъзоларнинг юқумли ва яллиғланиш касалликлари билан биргаликда доимий соматик касалликлар каби омиллар ЦИН ва бачадон бўйни саратони ривожланишида ўзбек популяциясида муҳим ўрин эгаллайди. Биз ишлаб чиққан шкала бўйича ЦИН ривожланиши учун хавф гуруҳларини аниқлаш скрининг тадбирларини оптималлаштиришга ёрдам беради.

3. ОПВ инфекцияси билан бир пайтда, интраэпителиал неоплазия билан касалланган беморларнинг 49,2%, деярли ҳар бири вагинал микробиоценози чуқур ўзгаришлари аниқланиб, 55-60% дан ортиғи шартли ёки аниқ анаэроб дисбиёз ҳолати кузатилиб, бу, албатта, жарроҳлик амалиёти натижаларига самарадорлигига салбий таъсир кўрсатади.

4. ЦИН билан касалланган беморларда ОПВ инфекциясининг бошқа кўзгатувчилар билан микст шакли антиген миқдори ортиши маҳаллий цитокин фаолияти пасаяди: IL-1 β синтези 2 баравар, TNF α таркиби 1,5-2 баравар камайиб, бу хужайравий иммунитет фаолиятини етарли даражада эмаслигини кўрсатиб, фагоцитларнинг фаолиятини бузилиши кузатилади ҳамда вируслар персистенцияси, шунингдек касалликнинг янада оғирлашишига олиб келади.

5. Морфологик тадқиқотлар натижаларига кўра, хатто 40 ёшдан ёшроқ бўлган даврда ҳам неопластик жараёнлар частотасини ошириш тенденцияси мавжуд бўлиб, улар текис эпителий хужайраларининг кўпайиши, гиперхром ядроли хужайралар сонининг кўпайиши, эпителий атрофияси ва асосий строманинг яллиғланиш инфилтрацияси бўлган жойлар билан намоён бўлади.

6. Бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси билан касалланган аёлларни комплекс даволашга кенг майдонли радиотўлқинли аргон кучайтирилган электрожарроҳлик ва ултратовуш кавитациясини киритиш яра юзасининг тузалиш вақтини қисқартириши, кўпол чандиқ тўқималарининг шаклланишига тўсқинлик қилиши, тўлиқ эпителизацияга эришишга ёрдам бериб, бу микробиологик, иммунологик ва колпоскопик тадқиқотлар билан тасдиқланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

КАРШИЕВА ЭЛНОРА ЭЛБЕКОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Бухара – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан B2021.3.PhD/Tib1817.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научные руководители	Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты	Каримова Шилуфар Набижановна доктор медицинских наук, доцент Алиева Дилфуза Абдуллаевна доктор медицинских наук, профессор
Ведущее учреждение	Народный университет Наварра, Испания

Защита диссертации состоится « 8 » сентября 2023 года в 12²⁰ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел/факс: +99865 223-00-50, Веб сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 96). (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1; Тел/факс: +99865 223-00-50, Веб сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2023 года
(реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2023 года).



[Signature]
Д.И. Тухсанова
Заместитель председателя Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

[Signature]
Н.Ш. Ахмедова
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

[Signature]
Г.А. Ихтиярова
Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (PhD) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ежегодно в мире регистрируется около 371 000 случаев данного заболевания, что составляет 14,2% всех злокачественных опухолей у женщин и умирает около 190 000 женщин. На современном этапе развития гинекологической науки и практики несомненным является тот факт, что наиболее частой причиной развития рака шейки матки (РШМ) являются предраковые процессы плоского эпителия, а именно, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, которая достигает до 60-70% от числа всех гинекологических заболеваний. По мнению Прилепской В.Н с соавторами (2016 г.) и Роговской С.И. (2019г.) цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН) – это группа заболеваний, характеризующихся нарушением созревания, дифференцировки и стратификации многослойного плоского эпителия шейки матки. Основными морфологическими признаками дисплазии шейки матки являются: активизация процессов пролиферации и появление клеточной атипичности; утрата полярности ядер, потеря их базальной ориентации; появление полиморфизма клеток и ядер, нарушение созревания клеток и аномалии ядер, повышение количества митозов, включая появление атипичных форм. Подобные морфоструктурные нарушения, персистирующие в течение нескольких лет, в конечном итоге, могут приводить к развитию РШМ.

В мире по данным Всемирной организации здравоохранения, «...рак шейки матки является четвертым по распространенности видом рака среди женщин во всем мире; по оценкам, в 2020 г. произошло 604 000 новых случаев заболевания и 342 000 случая смерти от него...»². Невзирая на то, что сегодня достоверно известны пути передачи ВПЧ, являющегося главным этиологическим фактором ЦИН и РШМ, довольно глубоко исследованы механизмы развития, известны меры первичной и вторичной профилактики патологии, частота заболеваемости имеет тенденцию к росту. Опыт показывает, что не совсем полно используются возможности скрининга. При отсутствии полноценного скрининга выявление факторов риска возникновения и развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии и групп высокого риска, подлежащих первоочередному обследованию, разработка системы скринингового контроля женщин репродуктивного возраста и совершенствование методов лечения в зависимости от степени тяжести ЦИН является одной из актуальных проблем, стоящих перед специалистами.

Актуальна проблема РШМ и для Узбекистана, где по данным РНЦ Онкологии в последние годы умирают ежегодно около 700-800 женщин. Достаточно много исследований посвящено вопросам патогенеза, диагностики и скрининга патологии. На современном этапе медицинской науки и практики одной из ведущих причин развития ЦИН и РШМ признаётся учеными главенствующая роль ВПЧ, поддерживаемая другими инфекциями

² Доклад Всемирной организации здравоохранения, 2022. <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cervical-cancer>

генитального тракта. Актуальность проблемы выбора метода лечения доброкачественных заболеваний шейки матки, ассоциированных с различными вирусами, обусловлена не только их высокой частотой в структуре гинекологической патологии у женщин молодого и репродуктивного возраста, но и существенным вкладом данной патологии в возможность реализации репродуктивной функции, а также опасностью прогрессирования их в предраковые состояния и, возможно, рака шейки матки, при отсутствии эффективных стандартных методов лечения. Многочисленные исследования посвящены совершенствованию методов профилактики, ранней диагностики и лечения ЦИН среди женщин репродуктивного возраста.

В нашей Республике осуществляются широкомасштабные мероприятия, направленные на улучшение качества медицинской помощи, оказываемой населению, совершенствование ранней диагностики и профилактики онкологических заболеваний, повышению качества онкологической помощи населению республики до уровня мировых стандартов. Меры по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению регламентированы Указом Президента Республики Узбекистан УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года³, УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 гг.» от 20 июня 2017 года и ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» от 8 ноября 2019 года, в которых акцентируются задачи: «... расширения доступа населения к качественным и эффективным медицинским услугам, оказания им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи...»⁴. В плане этого, крайне важными и актуальными становятся такие вопросы, как разработка и внедрение новых способов лечения предраковых заболеваний шейки матки с применением инновационных технологий.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики - VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В 1953 г. Reagan J.W. предложил термин «дисплазия», который включает цитологический и гистологический спектр поражений, занимающих промежуточное положение между C-r in situ и нормальным цервикальным эпителием. При этом происходит нарушение

³ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 30.04.2021 г.)

⁴ Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы»

процесса созревания клеток и нормального расположения слоев без повреждения базальной мембраны (Байрамова Г.Р., 2017; Косенко И.А., 2016; Унанян А.А., 2012; Fokter A., 2015, Huz 2015, Schmidt D., 2016). Значительное место в структуре патологии ШМ занимают цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН), которые нередко подвергаются малигнизации (Торчинов А.М., Умаханова М.М., и др. 2015). Онкологическая трансформация ШМ приобретает особую значимость у больных репродуктивного возраста с учетом предстоящей реализации детородной функции (Роговская С.И., Липова Е.В. 2014).

Особенно много исследований посвящено роли ВПЧ в развитии и прогрессировании предраковых поражений шейки матки и рака (Белокриницкая Т.Е., 2017; Бестаев Н.В., 2013; Зуева Т.П., 2021; Косенко И.А., 2016; Обоскалова Т.А., 2013; Arbin M., 2013, Benevolo M., 2018, Carrozzi F., 2013, Leon-Maldonado L., 2016, Roik E.E. 2019). Не остались в стороне от изучаемой проблемы и отечественные ученые, исследования которых посвящены вопросам патогенеза ЦИН, роли папилломовирусной инфекции, скринингу и лечению доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки в популяции узбекских женщин (Каландарова А.И., 2021; Ихтиярова Г.А. 2012; Каттаходжаева М.Х., 2020; Наврузова Н.О., 2020; Мамадалиева Г.И., 2022). Во многих странах большие университетские клиники проводят рандомизированные исследования, мета-анализы, на основании которых разработаны руководства, протоколы, рекомендации по проведению скрининга, интерпретации результатов, диагностике и лечению ЦИН у женщин.

Нужно отметить, что существующая в настоящее время тактика ведения и лечения при выявлении ЦИН различна и варьируется от наблюдения с применением ВПЧ тестирования и цитологического контроля до первичной, повторной эксцизии и даже гистерэктомии. Такой разброс в тактике лечения свидетельствует о необходимости в патогенетическом обосновании с целью выявления и подбора наиболее эффективных подходов в реализации дифференцированной тактики. Также нуждаются в детализации вопросы предикторов риска, характерных для популяции узбекских женщин, выявления групп риска с целью первоочередного их обследования и формирования групп повышенного онкологического риска. Немаловажное значение имеет подготовка к процедуре электрохирургического вмешательства, а также и проведение реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде. Важное значение для практического здравоохранения приобретают вопросы изучения исходного микробиотического и иммунного статуса шейки матки и влагалища, которые приобретают немаловажное значение при проведении лечения ЦИН.

Сегодня наиболее распространенными способами лечения ЦИН 2-3 степени являются различные виды хирургического лечения: электрокоагуляция, радиоволновая хирургия, лазерная и криодеструкция, диатермоконизация, направленные на деструкцию и удаление пораженных участков шейки матки (Титов Д.С., 2016, Santesso N., 2016; Keppler D., 2015).

По данным современной литературы, эффективность лечения при использовании радиоволнового метода составляет 79,4%, при криодеструкции – 54,8-92,6%, лазерной вапоризации – 60-90%, а при диатермокоагуляции – 55%.

Необходимо отметить, что дальнейшее изучение предикторов развития ЦИН, выявление и формирование групп риска, изучение микробиоценоза органов гениталий, патогенетическое обоснование новых, эффективных методов лечения цервикальной неоплазии являются чрезвычайно актуальными и необходимыми как с точки зрения теории, так и для практики.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Выполнение настоящей диссертационной работы запланирована по плану и темы научно-исследовательских работ Ташкентского государственного Стоматологического института за 2021-2022 годы. «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики предпатологических и патологических состояний организма с применением инновационных технологий».

Цель исследования. Повышение эффективности лечения предраковых заболеваний шейки матки с применением инновационных технологий.

Задачи исследования:

изучить состояние здоровья и локальный статус женщин, с цервикальной интраэпителиальной неоплазией для выявления прогностических факторов риска развития ЦИН (ретроспективный анализ);

исследовать микроэкологию влагалища и шейки матки при предраковых заболеваниях на этапах до и после комплексного лечения с применением метода ФЕМОФЛОР - 16;

оценить состояние локального иммунного статуса в сравнительном аспекте в динамике лечения женщин с интраэпителиальной неоплазией плоского эпителия шейки матки ;

изучить морфологические особенности шейки матки у женщин с ЦИН;

разработать и внедрить новый метод комплексного лечения женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с применением широкополостной радиоволновой аргоно-усиленной электрохирургии и ультразвуковой кавитации.

Объектом исследования были 455 историй болезни женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки (ретроспективное исследование). Проспективное исследование 116 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки, из них : 1-группа (основная) 65 женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки, получившие лечение с применением широкополостной радиоволновой аргоноусиленной электрохирургии и ультразвуковой кавитации и 2 –группа (сравнения) 51 пациентка с ЦИН, получивших традиционное лечение методом конизации или эксцизии шейки матки с применением диатермоэлектрокоагуляции.

Предметом исследования явились периферическая кровь и ее сыворотка для проведения лабораторных исследований, цервикальная слизь для

иммунологических исследований, вагинальные выделения для исследования микробиоценоза, биоматериалы шейки матки для морфологических исследований.

Методы исследования. Использовались общеклинические, инструментальные, бактериологические, биохимические, иммунологические, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано формирование глубоких изменений в виде условного или специфического анаэробного дисбиоза в микробиоценозе влагалища за счет снижения содержания непатогенных микроорганизмов и увеличения условно-патогенной микрофлоры у пациенток с интраэпителиальной неоплазией;

выявлена вероятность ухудшения течения неоплазии при снижении активности местных цитокинов у больных неоплазией шейки матки, такие как ИЛ-1 β , ФНО α , нарушает активность фагоцитов, и увеличивает персистенция вирусов;

доказано, что применение кавитационных растворов при лечении больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией приводит к восстановлению местного биоценоза;

впервые доказана высокая эффективность применения метода широкополосной радиоволновой аргоновой электрохирургии после предварительной санации кавитационными растворами в качестве патогенетического лечения при неоплазиях шейки матки.

Практические результаты исследования:

Для практического здравоохранения разработана и научно обоснована прогностическая шкала основных факторов риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии и РШМ, характерных для узбекской популяции женщин, оцененная по бальной системе и позволяющая сформировать группы риска и проведения первоочередного скринингового обследования.

Доказана высокая эффективность применения метода ультразвуковой кавитации, позволяющая нормализовать микроэкологию влагалища до и после хирургического лечения, что позволяет значительно повысить эффективность электрохирургии ЦИН. Разработан и внедрен в практику метод комплексной терапии ЦИН с применением широкоплазменной аргоноплазменной энергии совместно с ультразвуковой кавитацией. Доказано клиническими, микробиологическими и иммунологическими исследованиями превосходство нового метода лечения над традиционными способами.

Достоверность результатов исследования основывается на подходах и методах, применяемых в исследовании, соответствии теоретических данных с полученными результатами, методологической правильности проведенных исследований, достаточности количества пациентов, обработки с использованием методов статистического обследования, а также сопоставимости результатов исследования с международными и местными

данными, утверждение выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования заключается в выявлении нарушений микроэкологии и локального иммунного статуса шейки матки и влагалища при цервикальной интраэпителиальной неоплазии, отсутствие коррекции которых оказывает отрицательное влияние на результаты электрохирургического лечения; предложенный метод улучшения состояния нижнего отдела органов гениталий с применением кавитированных растворов, оказывает благотворное воздействие на эффективность лечения, приводя к сокращению сроков лечения, быстрее нивелируя неприятные клинические симптомы, приводя к образованию быстрой эпителизации и формирования нежной рубцовой ткани. Отдаленными результатами лечения является полное восстановление менструальной и репродуктивной функции женщин и отсутствие рецидивов заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основании полученных результатов разработана и внедрена прогностическая шкала факторов риска развития ЦИН и РШМ, позволяющая сформировать группы риска, которые в первую очередь подлежат скрининговому исследованию и при необходимости – лечению;

Внедрение научно обоснованного комплексного лечения с применением методов ультразвуковой кавитации и широкополостной аргоноплазменной энергетики значительно улучшает ближайшие и отдаленные результаты лечения женщин с ЦИН.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов исследования по изучению клинических, иммунологических, микробиологических и морфологических особенностей развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии: утверждены методические рекомендации «Клинико-иммунологические и микробиологические параллели при цервикальной интраэпителиальной неоплазии» (заключение Министерства здравоохранения РУз №8н-д/1228 от 09.11.2022 года). Данные методические рекомендации предназначены для врачей общей практики и акушеров-гинекологов;

разработаны и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Оценка эффективности комплексной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с применением инновационных технологий» (заключение Министерства здравоохранения РУз №8н-д/1229 от 09.11.2022 года).. Данные методические рекомендации позволили внедрить в практику новые дополнительные методы диагностики и комплексного лечения ЦИН с применением инновационных технологий;

полученные научные результаты внедрены в практическое здравоохранение, в частности, практику отделения гинекологии клиники ТМА и отделения гинекологии и клинической лаборатории клиники «Family Doctors» (протокол Ученого Совета ТГСИ №3 от 1.11.2023).

Разработана и внедрена программа для электронно-вычислительных машин: «Программа повышения эффективности лечения интраэпителиальной неоплазии шейки матки» (RMPSGM-Ins.exe), утвержденная Министерством юстиции РУз № DGU 18871 (от 12.12. 2022 г.)

Апробация результатов исследования. Результаты данной работы доложены на 5 научно –практических конференциях, в том числе на 4 международных и 1 республиканской.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 22 научные работы, из них: 15 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторской диссертации, в том числе 8 республиканских и 7 зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 159 страниц вместе со списком использованной литературы. Работа иллюстрирована 10 графиками, 21 рисунком и 14 таблицами. Список литературы включает 187 источников литературы на узбекском, русском и английском языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, ясно сформулированы цель и задачи исследования, характеризуются объект и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены сведения по внедрению в практику результатов исследования, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные взгляды на проблему интраэпителиальной неоплазии шейки матки»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным причинам развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии, роли вируса папилломы человека в данном процессе, современным методам диагностики и лечения в зависимости от степени тяжести процесса, представлены данные по применению аргоноплазменной энергетике и ультразвуковой кавитации в других областях медицинской практики, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования»** дизайн исследования, характеристика изученных групп, общая характеристика клинического материала, описаны методы исследования. В соответствии с поставленными задачами за период с 2019 по 2021 годы проведены ретроспективные исследования 455 амбулаторных и стационарных медицинских документов женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки. Среди них выявлены 103 пациентки с ЦИН. Проведены

проспективные исследования 116 больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Они были разделены на 2 группы: основную- 65 женщин, в лечении которых использованы инновационные технологии и группу сравнения- 56 женщин, леченных традиционным способом. Контрольную группу составили 30 женщин сопоставимого возраста без гинекологических заболеваний. В работе использованы общеклинические, рутинные лабораторные исследования, а также специальные методы исследования: ПАП-тест, ВПЧ тестирование, кольпоскопия, морфологические, исследования микробиоценоза шейки матки и влагалища с применением ФЕМОФЛОР 16, исследование локального иммунного статуса шейки матки. Проспективные исследования включали в себя анализ подготовки, проведения и исхода лечения с применением специальных методов исследования у 116 женщин с ЦИН в сравнительном аспекте при лечении традиционным и новым методом лечения.

Гинекологическое исследование. Обследование начинали с оценки жалоб, одновременно изучали истории болезни, данные анамнеза и объективного исследования, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Сбор анамнестических данных включал жалобы, сведения о наличии экстрагенитальной патологии, гинекологических заболеваниях, операциях. Выяснялась информация о паритете, течении и исходов предыдущих беременностей. Все полученные данные вводили в специально разработанные нами карты, где учтены все исследования диссертационной работы. От каждой обследуемой было получено добровольное письменное согласие на забор биологического материала и обработку персональных данных.

Цитологические исследования проводились в клинической лаборатории 3 Клиники ТМА. Такого рода исследование проводилось при первичном обращении пациентки (началом лечения), а также спустя 6 и 12 месяцев после лечения, с целью оценки его эффективности и выявления рецидива заболевания.

ПЦР – диагностика ВПЧ. С целью определения наличия и типирования ДНК ВПЧ низкоонкогенных и высокоонкогенных типов (16, 18) исследования проводились стандартные исследования по общепринятой методике на базе лаборатории 3 Клиники ТМА.

Диагностика инфекций. Микробиоценоз влагалища и цервикального канала с идентификацией ГВИ, ЦМВ, ВЭБ, хламидий, микоплазм, уреоплазм и других микроорганизмов проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) в научно-диагностической лаборатории РНПЦ дермато-венерологии и косметологии (зав. лаборатории Халидова Х.Р.). При этом был использован комплекс «Фемофлор-16» («ДАК-технология» ИИБ, РФ), позволяющий выявить качественный и количественный состав микробиома влагалища и шейки матки (23 микроорганизма и УБМ, *Lactobacterium spp*).

Определение локального иммунного статуса шейки матки и влагалища. Иммунологические методы исследования проводились в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз с применением методов

количественной оценки основных показателей иммунного статуса с помощью моноклональных антител серии LT по методу Гариба Ф.Ю. с соавт.(1995).

Гистоморфологические исследования с целью определения функционально-морфологической структуры биоптатов шейки матки проводились на базе кафедры патологической анатомии Ташкентского государственного стоматологического института под руководством доцента Реимназаровой Г.Д.

Методы лечения ЦИН с применением инновационных технологий.

Электрорхирургический метод лечения осуществлялся при помощи аппарата «ФОТЭК ЕА 141М», который является единственной моделью, используемой в области гинекологии, позволяющий в одно и то же время осуществлять диагностические манипуляции (взятие биоптата), а также осуществление высокоэффективного лечения. Ультразвуковую кавитацию осуществляли аппаратом «АКТИТОН А», предназначенным для воздействия на биологические ткани посредством низкочастотных ультразвуковых колебаний и кавитированных мелкодисперсных лекарственных растворов, так называемой ультразвуковой кавитации.

Для статистической обработки результатов использовалось программное обеспечение для персонального компьютера с использованием программы "Биостатистика" и «Microsoft Office Excel 2010».

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторные особенности пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки»**, представлены результаты ретроспективного анализа 455 амбулаторных карт и историй болезни женщин, страдающих доброкачественными заболеваниями шейки матки. Возраст обследованных женщин колебался в пределах от 26 до 47 лет. Средний возраст составил $29,8 \pm 5,13$ лет. В целом, наблюдалось динамическое увеличение частоты заболеваний ШМ по мере увеличения возраста пациенток. Почти половина из них были домохозяйки (49,5%). Основная масса пациенток отметила обращаемость за гинекологической помощью не менее 1-2 раз в год (79%).

Наряду с патологией шейки матки сопутствующие гинекологические заболевания имели место у 68,6% пациенток, у них диагностированы такие заболевания, как: воспалительные заболевания матки (12,0%) и придатков матки (9,0%), гиперпластические процессы эндометрия (15,0%), остроконечные кондиломы влагалища и вульвы (23,2%), мультифолликулярные яичники (9,0%), миома матки (5,1%), эндометриоз (5,1%), полипы цервикального канала (22,5%), диффузная мастопатия (66,2%). Среди воспалительных процессов особое место занимают цервициты, частота которых остается высокой в динамике лет – 61,7% в 2019 г., 60,6% - в 2020 г. и 58,7% в 2021 г. соответственно. Выявлено динамическое возрастание частоты таких проявлений, как дисплазия шейки матки (с 20,2 до 24,7%), лейкоплакия с атипией клеток (с 0,6 до 1,7%), аденоматоза (с 14,7 до 21,2%).

Верификация диагноза проводилась на основании клинической картины и данных УЗИ. Бесплодие было у 24 (6,4%) женщин, в том числе первичное — у 12 (3,3%). Расстройства менструального цикла были выявлены у 39,1 %

исследованных. Дисменорея была у 20,2%, аномальные маточные кровотечения — у 18,8%.

Изучение медицинской документации показало высокую частоту соматической заболеваемости среди женщин с ЦИН. Пневмонии на фоне перенесенной инфекции COVID19 имели место у каждой 3-4 женщины. Также была высокой частота дерматологической патологии - акне, бородавки, псориаз, папилломы различного расположения выявлены у 42,6% женщин с ЦИН, что почти в 4,5 раза выше показателей контрольной группы ($p < 0.05$).

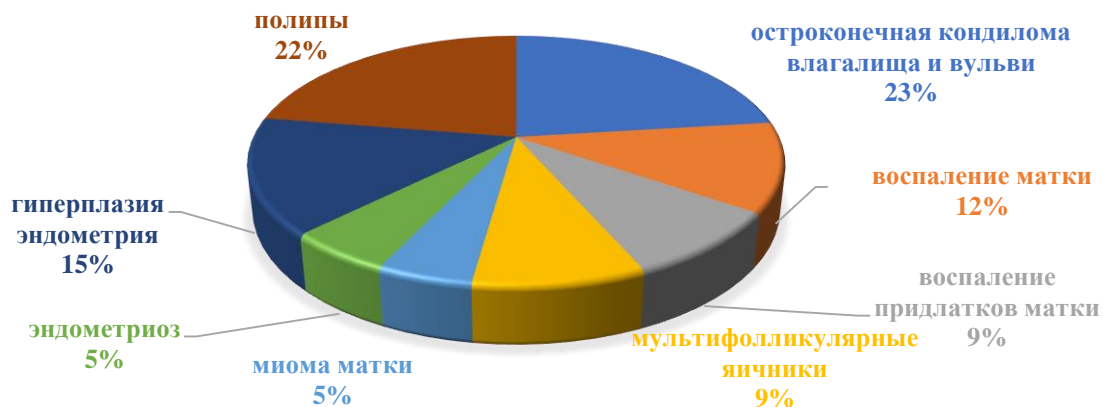


Рис.1. Сопутствующие гинекологические заболевания

Заболевания мочевыделительной системы воспалительного генеза в виде цистита и пиелонефрита диагностированы у каждой пятой женщины с ЦИН (22,0%), что многократно выше, нежели в контрольной группе (6,7%). Необходимо подчеркнуть, что у 67% пациенток отмечалась анемия легкой степени, у 16% - анемия средней тяжести. у пациенток в анамнезе было 2-3 беременностей и не менее 2-4 родов. Из этого можно предположить, что возрастание числа беременностей и родов отрицательно сказываются на состоянии шейки матки и являются предпосылкой развития ЦИН. Частота патологических исходов беременностей, в частности преждевременных родов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся беременности в 2 раза превышала аналогичные показатели среди женщин без ЦИН ($P < 0,05$). По ретроспективному анализу медицинской документации 455 пациенток из обратившихся в клинику, имели различную патологию шейки матки и состояния, требующие диагностики, терапии и диспансерного наблюдения. Наши наблюдения показали, что из года в год нарастает количество предраковых заболеваний. Возможно, это связано с улучшением диагностики.

В последние годы частота патологии шейки матки увеличилась в 1,5 раза. При этом, в возрастном аспекте частота последних приходится преимущественно на возрастной период 37-45 лет, что требует особой настороженности именно в этот период жизни. Как показали наши исследования, индекс общего и репродуктивного здоровья женщин с ЦИН оказался низким за счет перенесенных частых инфекционно-вирусных заболеваний (3,5 заболевания на одну женщину, высокой частоты нарушений менструальной

функции, большого числа родов и аборт. При проведении оценки, было установлено группа факторов, которые можно разделить на предрасполагающие, приводящие к развитию иммуннодефицитного состояния и подавления процессов местного иммунитета, а также на провоцирующие, запускающие патологический процесс при наличии предрасполагающего фактора. из полученных данных можно сделать определенные выводы по факторам риска РШМ. На основании полученных данных была разработана таблица для прогнозирования степени риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии (табл. 1).

Для удобства применения, нами выделены 10 основных факторов риска развития ЦИН. Сюда вошли такие факторы, как возраст женщины, число родов и аборт, сопутствующие инфекционные заболевания, наиболее весомое и часто встречающееся соматическое заболевание- анемия, наличие фоновых заболеваний и травм шейки матки, характер сексуальной жизни, гормональные нарушения и длительный прием гормональных средств контрацепции, носительство ВПЧ инфекции, вторичная иммуносупрессия на фоне ВИЧ и других инфекций, передающихся половым путем. Крайне важными в определении степени тяжести ЦИН являются результаты цитологических исследований. Каждый параметр оценивался от 0 до 2 баллов. Учитывая, что разброс суммы баллов составлял от 0 до 30, правомерным является градация по степени риска. При оценке в индивидуальном порядке от 0 до 10 баллов, риск можно квалифицировать как низкий. От 10 до 20 баллов- средняя степень и от 20 до 30 баллов- высокая степень риска. Соответственно выявленной степени риска развития РШМ должна строиться и тактика ведения женщин с патологией шейки матки. Женщины, имеющие среднюю или высокую степень риска РШМ (от 10 до 30 баллов) должны быть обследованы в первую очередь. Но это не означает, что не должен проводиться плановый скрининг, предусмотренный национальными стандартами, с охватом наибольшего числа женщин.

В четвертой главе диссертации **«Клинико-морфологические параллели при цервикальной интраэпителиальной неоплазии»** представлены данные по клиническим, лабораторным параметрам и морфологическим особенностям биоптатов шейки матки. За период с 2020 по 2022 гг. после полного обследования нами были выявлены 116 женщин с диагнозом ЦИН различной степени.

Пациентки были разделены на 2 группы: основную (65 чел.), получавших лечение по новому методу с использованием инновационных технологий. Группа сравнения- 51 пациентка с ЦИН, получившие традиционное лечение. Контролем служили данные 30 практически здоровых женщин без патологии шейки матки. Диагноз устанавливался на основании клинического, кольпоскопического и цитологического методов исследования и тестирования на ВПЧ. Почти у каждой второй пациентки с ЦИН (38,7%) в анамнезе или на период обследования наблюдались нарушения менструального цикла, в то время как в группе без ЦИН – лишь у 17,1% ($p < 0.05$). Изучение акушерского анамнеза показало, что 69,3% женщин основной группы имело от 2 до 4

беременностей, тогда как в контрольной группе основной контингент (68,2%) имели 1-2 беременности.

Таблица 1

Перенесенные в анамнезе гинекологические заболевания

Показатели	женщины с ЦИН n=116		Контр. группа n=30	
	абс.	%	абс.	%
<i>Гинекологические заболевания в анамнезе</i>				
Цервицит, кольпит	124	57,1*	10	33,3
Хронический аднексит	89	66,9*	6	19,9
Эрозия шейки матки	18	11,5*	1	3,3
Лейкоплакия, эритроплакия	6	3,8*	-	-
Киста яичника	29	18,6*	2	6,7
Сактосальпинкс	17	12,4*	1	3,3
Миома матки	11	7,1*	1	3,3
Полипы шейки матки	15	9,6*	1	3,3
<i>Перенесенные гинекологические операции в анамнезе</i>				
Киста яичника	12	7,7	2	6,7
Миома матки	5	3,2*	-	-
Внематочная беременность	6	3,7	1	3,3
Аденомиоз	7	4,5*	-	-

Примечание: где - $P < 0,05$ по сравнению с группой контроля*

По данным анамнеза, наиболее частыми осложнениями у исследуемых женщин были самопроизвольные аборт (18,3%) и преждевременные роды (7,4%). Чаще в основной группе выявлялась угроза прерывания беременности (39,9%), преэклампсия наблюдалась у 33,2% пациенток, синдром задержки развития плода был диагностирован у 27,5%, а маловодие или многоводие осложнили беременность 29,8% исследованных.

Как видно из таблицы, подавляющее большинство исследованных имели одно или несколько гинекологических заболеваний в анамнезе. На первом месте были воспалительные заболевания нижнего и верхнего отдела генитального тракта: цервициты, кольпиты (57,1%), аднекситы (66,9%), что свидетельствует о несомненной связи развития ЦИН и предшествующих воспалительных заболеваний репродуктивной системы. Необходимо заметить, что у 34,9% (более трети) женщин с ЦИН в анамнезе были патологии шейки матки и, даже 19 пациенткам ранее проводились деструктивные методы лечения по поводу псевдоэрозии, лейкоплакии или дисплазии. Изучение соматического здоровья обследованных женщин установило (рис. 2), что практически каждая вторая из них страдала той или иной хронической экстрагенитальной патологией.

Так, по данным анамнеза у 89,0% женщин с ЦИН имелись указания на перенесенные детские инфекционные заболевания (корь, краснуха, ветряная оспа, паротит, ОРЗ, ангины, грипп). Анализ показателей соматической

заболеваемости показал, что наиболее частыми патологиями были детские инфекционные заболевания, особенно лор органов, заболевания щитовидной железы, анемия и воспалительные процессы мочевыделительной системы. Изучение относительного риска и границ его возможных колебаний, а, следовательно, занимаемого по значимости патологии было выявлено, что 1-е место принадлежало инфекционным заболеваниям (ОР = 16,9), 2-е – детским инфекционным заболеваниям (ветряная оспа, эпидемический паротит, ОР = 12,1), 3-е – хроническим заболеваниям ЛОР-органов (ОР = 9,1), 4-е – заболеваниями мочевыделительной системы (ОР = 7,2), 5-е - заболеваниями щитовидной железы (ОР = 6,0).

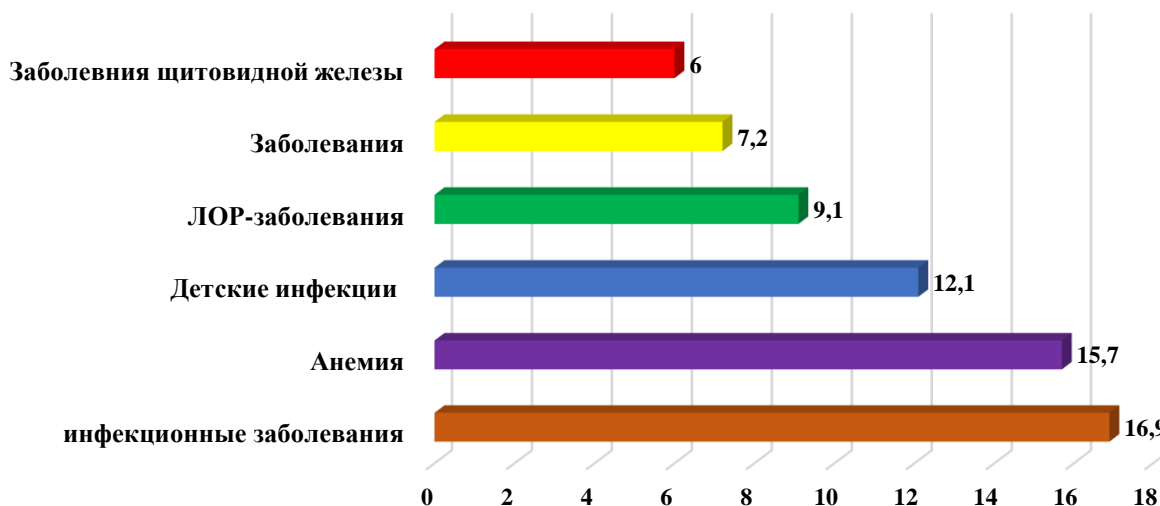


Рис. 2. Распределение соматической патологии в зависимости от показателя относительного риска (на 100 обследованных)

Анализ наследственных факторов и семейной предрасположенности к развитию опухолей органов гениталий свидетельствует о недостоверных различиях в обеих исследованных группах. Так на наличие новообразований гениталий у ближайших родственниц (матерей, сестер, дочерей) указали 6,8% женщин основной группы и 4,7% контрольной. Как показывают данные кольпоскопического исследования, картина нормальной кольпоскопии, включающая в себя наличие признаков настоящего ясиного эпителия, цилиндрического эпителия и нормальной зоны трансформации определялось у 24,2% обследованных пациенток в основной группе и значительно больше в группе сравнения, составив 69,7% ($p < 0,001$). «Золотым стандартом» диагностики ЦИН является проведение прицельной биопсии шейки матки, а также взятие скобка из цервикальной области.

Как показывают исследования, чувствительность данных методов составляет 86,7% при специфичности 90,4%. Для морфологического исследования проводился забор биоптатов из шейки матки у 76 женщин после прицельной биопсии, основанной на предварительном цитологическом исследовании мазков по Папаниколау (ПАП тест) и расширенной кольпоскопии с выявлением йод негитвных зон и после конизации шейки матки. В результате морфологического исследования были выявлены

следующие показатели. Больные по возрастной категории были разделены на 4 группы. Из них в возрасте от 20 – 30 лет составили 20 больных, от 30-40 лет 29 пациентов, 40-55 лет – 17 и от 55-65 лет составили 8 женщин. По заключению гистологического исследования в разных возрастных категориях были отмечены поражения слизистой шейки матки эрозивного характера, воспалительные процессы и диспластические процессы различной степени, а также интраэпителиальные повреждения. Так в исследуемых группах ЦИН I дисплазия легкой степени было выявлено у 20 женщин, что составило 26,3%; ЦИН II у 13 женщин - 17,1%; эрозии, в том числе и стационарные эндоцервикозы определены у 35 больных, что в процентном соотношении составило 46,1% из общего числа, а также железистые полипы шейки в 8 случаях -10,5%. По данным литературных источников дисплазии умеренной степени преобладали в возрастной категории 40-55 лет, в наших наблюдениях этот показатель превышает уже в более молодом возрасте 30-40 лет.

Эрозивные изменения являются также предпосылкой и фоном для развития интраэпителиальной карциномы, неоплазии и аденокарциномы наряду с железистыми полипами с возможной малигнизацией. Морфологическая картина при дисплазиях лёгкой степени характеризовалась неравномерной пролиферацией эпителиальных клеток, гиперхромией ядер, с примесью воспалительно-клеточной инфильтрации из лимфоцитов и мононуклеаров. Наличие воспалительных изменений в подавляющем большинстве случаев интраэпителиальной неоплазии плоского эпителия в наших исследованиях подтверждено и микробиологическими, цитологическими и морфологическими исследованиями. В отдельных случаях наблюдалось развитие лейкоплакии с гиперплазией многослойного плоского эпителия шейки матки с очагами деструкции (рис 3).

На срезах шейки матки отчетливо видна пролиферация плоских эпителиальных клеток, часть которых имеют округлую форму, в нижних отделах формы их удлиняются и тесно прилегают к миометрию. По мере прогрессирования ЦИН, особенно при 2-3 степени, увеличивается число клеток с гиперхромными ядрами. При умеренной дисплазии видны клетки с увеличенными ядрами, цитоплазма их имеет тонкие светлые ободки.

Таким образом, результаты морфологического исследования шейки матки у женщин разных возрастов показали, что имеется тенденция увеличения частоты риска развития пренеопластических поражений и интраэпителиальной карциномы моложе 40 лет. Почти во всех случаях ЦИН, наряду с характерными для данной патологии морфологическими изменениями, имели место гистологические признаки воспалительного процесса подлежащих тканей, что свидетельствует о необходимости проведения противовоспалительной терапии для улучшения результатов лечения основной патологии.

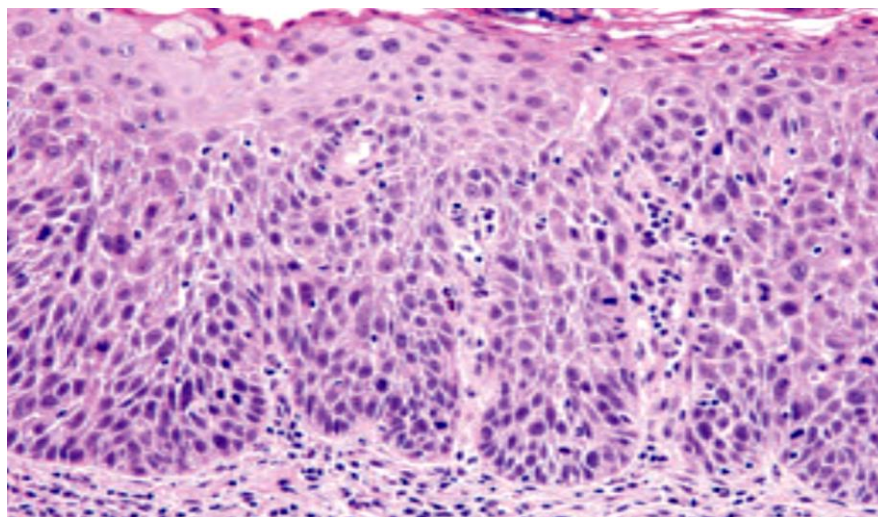


Рис. 3. Гиперплазия многослойного плоского эпителия шейки матки с очагами деструкции и ороговения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об 40

Фрагменты плоского эпителия с признаками умеренной дисплазии, интраэпителиального повреждения псевдожелезистыми структурами в толще, клетки эпителия разбросаны, местами лежат тесно и с дискариозом (рис. 4).

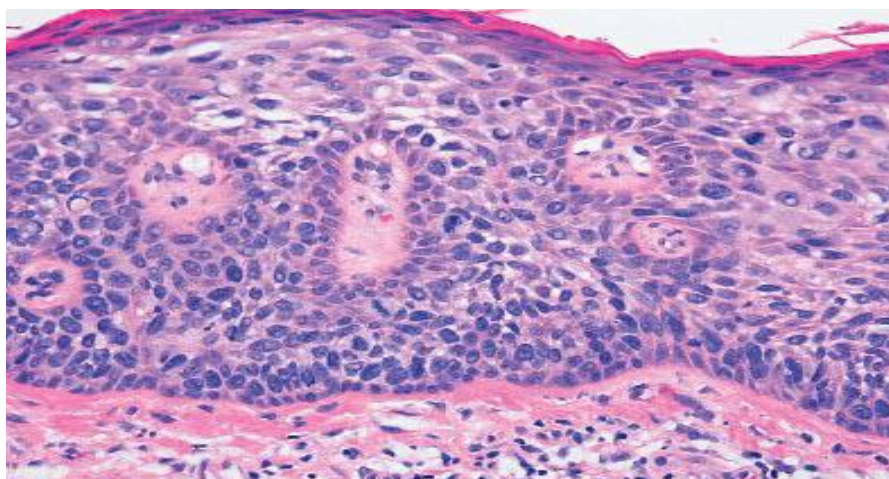


Рис. 4. Выраженная картина дисплазии тяжелой степени, интраэпителиальное повреждение. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об 40.0

Глава V диссертационной работы «Обоснование эффективности использования инновационных технологий в комплексной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией» посвящена изучению микробиоценоза влагалища исследованных пациенток. проведено исследование микробиоценоза влагалища женщин с ЦИН до начала лечения и в двух группах- после лечения. В основную группу были включены пациентки, в лечение которых был включен метод ультразвуковой кавитации с использованием дезинфицирующих растворов. Группа сравнения получала традиционное лечение, предусмотренное национальными и местными протоколами. Для полного определения микробного пейзажа нами

использован метод ФЕМОФЛОР 16, основой которого является ПЦР-диагностика, являющаяся основой метода ФЕМОФЛОР, которая позволяет выявить возбудителя заболевания в организме даже в очень малых количествах. Данная технология позволяет дать комплексную количественную характеристику нормальной и условно-патогенной микрофлоры женского урогенитального тракта. С помощью данного набора определяли *Lactobacillus* spp. и 23 клинически значимых патогенных, условно-патогенных микроорганизма (факультативно-анаэробные, облигатно-анаэробные, микоплазмы, уреаплазмы), дрожжевые грибы рода *Candida* и их соотношения. Биологические образцы оценивались по общепринятым установкам и считались патологическими при содержании более 10 В 4 степени геномов/эквивалента (ge) ДНК человека.

Таблица 2
Состояние микробиоценоза влагалища (%) у пациенток с ЦИН

Степень микробиоценоза	Основная группа n= 15	Группа сравнения n=12	Контрольная группа n=10
Абсолютный нормоценоз	0	0	3
Условный нормоценоз	12,5*	13,5*	22,3
Относительный нормоценоз	9,5*	6,8*	46,5
Условный анаэробный дисбиоз	29,7*	27,5*	11,3
Явный анаэробный дисбиоз	25,0*	27,5*	5,0
Смешанный дисбиоз	13,2	23,5*	10,0

Примечание: где - P<0,05 по сравнению с данными контрольной группы*

В исследованных группах женщин с ЦИН колебания степени микробиоценоза находятся почти на одинаковом уровне, однако, значительно разнятся с контрольной группой (таб.2). При том, что относительный нормоценоз диагностирован почти у каждой женщины группы контроля, в двух других группах он встречался в 5-6 раз реже. У основной массы пациенток с ЦИН, более чем у 55-60%, выявлено состояние условного или явного анаэробного дисбиоза. Не вызывает сомнения тот факт, что такая низкая степень влагалищного биоценоза будет снижать эффективность хирургического лечения и процессов заживления тканей. Привлекает внимание тот факт, у пациенток ЦИН выявляемость *G.vaginalis*+*Provitella bovia* +*Porphyromonas* spp, а также *Atopobium vaginalis* нинг 81,0%-88,8% свидетельствует о наличии у них гарднерелёза и бактериального вагиноза. Этот факт, несомненно, влияет на результативность лечения. И диктует необходимость проведения консервативной терапии перед хирургическим вмешательством. В основной группе была проведена терапия с использованием кавитированных дезинфицирующих растворов. В группе сравнения использовалась принятая в национальных стандартах терапия местное лечение в течении 6 дней вагинальных капсул, содержащих Клиндамицин фосфат, Клотримазол и Тинидазол.

Результаты свидетельствуют о более высокой эффективности применения кавитированных растворов, способствующих прежде всего очищению стенки влагалища и шейки матки от присутствующих при воспалительном процессе микробных пленок и усиливающих кратно действие лекарственных средств. Присутствующий при таком лечении эффект микромассажа от лопающихся пузырьков кавитированного раствора создают эффект микромассажа тканей, способствуя улучшению микроциркуляции. Этот тройной эффект позволил за короткий срок улучшить состояние тканей, улучшить течение послеоперационного периода. Сравнительный анализ параметров локального иммунного статуса свидетельствует о большей выраженности противовоспалительного и иммунокоргирующего эффекта применения кавитированных растворов. Подобная предоперационная подготовка способствовала значительному улучшению клинических показателей после проведенного хирургического лечения шейки матки. 42 (64,6%) женщинам основной группы и 38 (74,5%) – из группы сравнения была произведена петлевая эксцизия шейки матки. В основном показаниями были: аномальная кольпоскопическая картина с зоной трансформации 2-3 типов. В 33,4% случаев основной группы и 25% группы сравнения была произведена конизация шейки матки.

Как видно из проведенных исследований, аргоноплазменное воздействие на ткани шейки матки имеет ряд положительных результатов, низкий уровень травматизации, а также высокий терапевтический эффект. На основании результатов кольпоскопии, проведенной в динамике после проведения аргоноплазменной коагуляции, частота полного восстановления через 2,5 месяца составила 93,8% процентов, а после проведения диатермокоагуляции составило 82,4%, что показывает более быстрое восстановление по сравнению с ДЭК. Так, наличие таких особенностей аргоноплазменной коагуляции, как прицельная щадящая коагуляция без развития грубых рубцов является одним из больших преимуществ для дальнейшего применения данной методики, в частности для женщин, которые еще не рожали, или планируют забеременеть.

В результате клинических, микробиологических и иммунологических исследований доказаны уникальные особенности применения ультразвуковой кавитации в пред и после хирургическом периоде, а также высокую эффективность аргоноплазменного воздействия на ткани ШМ, приведшие к выраженным позитивным результатам. На основании результатов кольпоскопии, проведенной после проведения аргоноплазменной коагуляции, полное восстановление тканей наступило через 2 месяца у 93,8% пациенток, а после диатермокоагуляции – у 82,4%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Интраэпителиальная неоплазия плоского эпителия шейки матки занимает ведущее место среди гинекологической патологии, нуждается в углубленном скрининговом исследовании для выявления глубины поражения и выбора метода лечения. Применение в лечении ЦИН 2 и ЦИН3 предлагаемого нового комплексного лечения с использованием инновационных технологий в 2-3 раза повышает эффективность и отдаленные результаты хирургического лечения.

2. Наряду с общепризнанными факторами риска развития ЦИН и РШМ в узбекской популяции женщин превалируют такие, как раннее начало половой жизни, большое число беременностей, родов и абортов, сочетание с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов гениталий, персистирующими соматическими заболеваниями. Выявление групп риска на развитие ЦИН по разработанной нами шкале способствует оптимизации скрининговых мероприятий.

3. Одновременно с инфицированием ВПЧ инфекцией 49,2% пациенток с интраэпителиальной неоплазией, почти у каждой обнаружены глубокие изменения микробиоценоза влагалища, при этом более чем у 55-60% выявлено состояние условного или явного анаэробного дисбиоза, что, безусловно, оказывает отрицательное влияние на результативность хирургического лечения.

4. По мере возрастания антигенной нагрузки в виде микст ВПЧ инфекции с другими возбудителями при ЦИН происходит снижение локального цитокинового статуса : подавление синтеза $IL-1\beta$ в 2 раза, содержания $TNF\alpha$ в 1,5-2 раза, что свидетельствует о недостаточной активности клеточного звена, нарушении функционального профиля фагоцитов и способствует персистенции вирусов, а также инициации дальнейшего прогрессирования заболевания.

5. По результатам морфологического исследования прослеживается тенденция увеличения частоты развития перинеопластических поражений даже в возрасте моложе 40 лет, проявляющиеся пролиферацией плоских эпителиальных клеток, увеличением числа клеток с гиперхромными ядрами, участков с атрофией эпителия и воспалительной инфильтрацией подлежащей стромы.

6. Внедрение в комплексное лечение женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией широкополостной радиоволновой аргоно-усиленной электрохирургии и ультразвуковой кавитации, укорачивает сроки заживления раневой поверхности, предотвращает образование грубой рубцовой ткани, способствует полноценной эпителизации, что подтверждено микробиологическими, иммунологическими и кольпоскопическими исследованиями.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL
INSTITUTE**

TASHKENT STATE INSTITUTE OF DENTISTRY

KARSHIEVA ELNORA ELBEKOVNA

**IMPROVEMENT OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CERVICAL
INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA**

14.00.01 - Obstetrics and gynecology

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

Bukhara – 2023

The topic of the thesis of Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan No. B2021.3.PhD/Tib1817.

The thesis was completed at the Tashkent state dental institute.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and the Informational and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).


Supervisors	Kattakhojaeva Makhmuda Khamdamovna doctor of medical sciences, professor
Official opponents	Karimova Nilufar Nabijanovna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Alieva Dilfuza Abdullaevna doctor of medical sciences, professor
Lead institution	People's University of Navarre, Spain

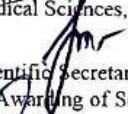
The defense of the dissertation will take place on « 8 » of « June », 2023 at 12³⁰ at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 at the Bukhara State Medical Institute (Address: 200118, Bukhara, str. Navoi, house 1. Tel / fax: +99865 223 0050, Website: www.bsmi.uz, E-mail buhme@mail.ru).


The thesis can be found in the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. 96). (Address: 200118, Bukhara, Navoi str., Building 1. Tel / fax: +99865 223 0050. Website: www.bsmi.uz. E-mail buhme@mail.ru).

Thesis abstract has been sent on « _____ » of « _____ » 2023.
(Mailing protocol register No. _____ from « _____ » of « _____ » 2023.).




D.I. Tukhsanova
Deputy Chairman of the Scientific Council
for the award of academic degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor


N.Sh. Akhmedova
Scientific Secretary of the Scientific council
on Awarding of Scientific degrees, doctor of
medical sciences, assistant professor


G.A. Ikhtiyarova
Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific council on awarding of the
scientific degrees, doctor of medical
sciences.

INTRUDUCTION (abstract of the doctor of philosophy dissertation)

The aim of research work. Improving the effectiveness of treatment of precancerous diseases of the cervix with the use of innovative technologies.

The object of the research were 455 case histories of women with benign cervical diseases (a retrospective study). A prospective study of 116 patients with cervical intraepithelial neoplasia of the cervix, of which: 1-group (main) 65 women with precancerous diseases of the cervix who received treatment using wide-field radio wave argon-enhanced electrosurgery and ultrasound cavitation and 2 -group (comparison) 51 patients with ЦИИ who received traditional treatment by conization or excision of the cervix with the use of diathermoelectrocoagulation.

The scientific novelty of the research work is as follows:

it was revealed that 49.2% of patients with intraepithelial neoplasia have HPV infection, along with which each has profound changes in vaginal microbiocenosis in the form of conditional or explicit anaerobic dysbiosis, a decrease in the content of non-pathogenic microorganisms and an increase in conditionally pathogenic microflora (peptococcus, Staphylococcus aureus, hemolytic and greening streptococcus, gardnerella, corynebacterium);

it is proved that as the antigenic load increases in the form of HPV infection mixes with other pathogens in ЦИИ, the local cytokine status decreases: suppression of IL-1 β synthesis by 2 times, TNFa content by 1.5-2 times, which indicates insufficient activity of the cellular link, violation of the functional profile of phagocytes and contributes to the persistence of viruses, as well as initiation of further disease progression;

it was proved for the first time that the use of cavitated solutions increases the condition of conditional and relative normal ЦИИ Hosis up to 72% of patients, exceeding those by 24% after traditional therapy. At the same time, the concentrations of Lactobaccillus spp, Peptoceptococcus spp, Candida spp, M.hominis approach normal values;

for the first time, pathogenetically justified the high efficiency of methods of treating ЦИИ 2-3 using wide-field radio wave argon-enhanced electrosurgery after preliminary sanitation of the vagina and cervix with cavitated solutions.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results of a study on the study of clinical, immunological, microbiological and morphological features of the development of cervical intraepithelial neoplasia: the methodological recommendations "Clinical, immunological and microbiological parallels in cervical intraepithelial neoplasia" were approved (conclusion of the Ministry of Health RUz. No. 8n-d/1228 from 09.11.2022 year). These guidelines are intended for general practitioners and obstetricians and gynecologists;

methodological recommendations "Evaluation of the effectiveness of complex therapy of patients with cervical intraepithelial neoplasia with the use of innovative technologies" (conclusion of the Ministry of Health RUz. No. 8n-d/1229 from 09.11.2022 year) have been developed and implemented in the practice of healthcare. These methodological recommendations made it possible to introduce into practice new additional methods of diagnosis and

comprehensive treatment of ЦИИ with the use of innovative technologies;

the obtained scientific results have been implemented in practical healthcare, in particular, the practice of the gynecology department of the TMA clinic and the gynecology department and the clinical laboratory of the Family Doctors clinic (protocol of the Scientific Council of the TSSI No. 3 of 1.11.2023).

A program for electronic computers has been developed and implemented: "A program to improve the effectiveness of treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix" (RMPSGM-Ins.exe), approved by the Ministry of Justice of the Republic of Uzbekistan No. DGU 18871 (dated 12.12. 2022).

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 159 pages along with a list of references. The work is illustrated with 10 graphs, 21 drawings and 14 tables. The list of references includes 187 sources of literature in Uzbek, Russian and English.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Каттаходжаева М.Х., Каршиева Э.Э. Современные методы диагностики предраковых заболеваний шейки матки // Узбекский медицинский журнал. - Ташкент, 2020. – № 1. - С.44-52. 14.00.00., №19)
2. Каттаходжаева М.Х., Каршиева Э.Э. Современные представления об этиопатогенетических аспектах возникновения предраковых заболеваний шейки матки // Узбекский медицинский журнал. - Ташкент, 2020. – № 1. - С.29-35. 14.00.00., №19)
3. Navruzova N.O., Karshieva E.E., Kattakhodjaeva K.M., Ikhtiyarova G.A., Methods for diagnostic diseases of the uterine cervix. // Annals of R.S.C.B/ vol.25. P 13098-13110 2021 (SCOPUS)
4. Каршиева Э.Э., Наврузова Н.О., Ихтиярова Г.А., Бачадон бўйни яллиғланиш касалликлари билан хасталанган беморларда аралаш этиологияли вулвовагинитни даволаш.// Доктор ахборотномаси. 2022 й №2. 146-151 б (14.00.12)
5. Karshieva E.E. Navruzova N.O., , Ikhtiyarova G.A., Hikmatova N.I Clinical and laboratory markers forecasting of cervical diseases and it's prevention// Frontiers Bioscience Landmark. 2022 (SCOPUS)

II бўлим (II часть; II part)

6. Каттаходжаева М.Х., Каршиева Э.Э.. Совершенствование методов диагностики предраковых состояний шейки матки. // Научные идеи молодых ученых. 2020 г, сентябрь. Варшава. Материалы международной конференции. С.46-47
7. Каттаходжаева М.Х., Каршиева Э.Э. Влияние ацетобелого эпителия на развитие предраковых заболеваний шейки матки // Европа, наука и мы. Материалы международной конференции. Прага. 2020 г, сентябрь. С.45-46
- 8 Kattakhodjaeva M.Kh., Karshieva E.E., Amonova Z.D. Cardiometry. Issue 25. December 2022. P. Innovative technologies for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia of the cervix// Cardiometry . Issue 25. December 2022. P. 70-75
9. Kattakhodjaeva M.Kh., Karshieva E.E., Amonova Z.D. Cervical intraepithelial neoplasia of the cervix//«ЁШ ОЛИМЛАР КУНЛАРИ» Республика илмий-амалий анжумани тўплами. 2022 й 29 апрель. Тошкент. 78-79 б
10. Kattakhodjaeva M.Kh., Karshieva E.E. Assessment of Local Cervical Immunity in Women with Neoplastic Cervical Processes// International Journal of Health Systems and Medical Science. 2022 y. Volume 1. No 5. P.269-271

11. Каттаходжаева М.Х., Енькова Е.В., Ихтиярова Г.А., Каршиева Э.Э. Диагностика и лечение хронических воспаленных заболеваний гениталия у женщин репродуктивного возраста// Материалы VII съезда акушеров гинекологов Таджикистана. 2022 г. Ноябрь. С. 271-273

12. Каршиева Э.Э. Инновационные технологии лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки//Материалы I научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов, ординаторов, студентов «Будущее акушерства и гинекологии» имени А.С. Калиниченко с международным участием. Воронеж. 2022 г. Декабрь.с.31

13. Каттаходжаева М.Х., Кодирова З.Н., Каршиева Э.Э. Воспалительные заболевания женских половых органов//Материалы I научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов, ординаторов, студентов «Будущее акушерства и гинекологии» имени А.С. Калиниченко с международным участием. Воронеж. 2022 г. Декабрь.с.35

14. Каршиева Э.Э. , Каттаходжаева Х.М. Программа повышения эффективности лечения интраэпителиальной неоплазии шейки матки. DGU 188719. 10.11.2022

15. Каршиева Э.Э. Клинико-иммунологические и микробиологические параллели при цервикальной интраэпителиальной неоплазии// Методические рекомендации. 2022 г. 20 с

16. Каршиева Э.Э. Оценка эффективности комплексной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с применением инновационных технологий // Методические рекомендации. 2022 г. 21 с

Автореферат “Дурдона” нашриётида таҳрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди..... Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,5 Адади: 100 нусха. Буюртма №.....

Гувоҳнома АИ №178. 08.12.2010.
“Садриддин Салим Бухорий” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 65 221-26-45