

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**ЛАПАСОВ ОХУНЖОН АВАЗ ЎҒЛИ**

**БАЗАЛ ҲУЖАЙРАЛИ ТЕРИ САРАТОНИНИНГ ЭРТА БОСҚИЧИДА  
КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ВА ДИФФЕРЕНЦИАЛ-ДИАГНОСТИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология  
14.00.15 — Патологик анатомия**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

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

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

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

**Лапасов Охунжон Аваз ўғли**

Базал ҳужайрали тери саратонининг эрта босқичида клиник-морфологик ва дифференциал-диагностик хусусиятлари ..... 5

**Лапасов Охунжон Аваз ўғли**

Клинико-морфологические и дифференциально-диагностические особенности базальноклеточного рака кожи в начальной стадии..... 25

**Lapasov Okhunjon Avaz ugly**

Clinical-morphological and differential diagnostic features of basal cell skin cancer in the initial stage..... 46

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 50

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**ЛАПАСОВ ОХУНЖОН АВАЗ ЎҒЛИ**

**БАЗАЛ ҲУЖАЙРАЛИ ТЕРИ САРАТОНИНИНГ ЭРТА БОСҚИЧИДА  
КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ВА ДИФФЕРЕНЦИАЛ-ДИАГНОСТИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология  
14.00.15 — Патологик анатомия**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.2.PhD/Tib1832 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент Давлат стоматология институтида бажарилган

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

**Илмий раҳбар:**

**Азизов Баходир Садиқович**

тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Сидиков Акмал Абдиқахарович**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Вайсов Адхамжон Шавкатович**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Нишанов Данияр Анарбоевич**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Республика ихтисослаштирилган**

**дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019. Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: +99871 - 262-33-14).

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2023 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В. Алимов**

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

**К.Н. Хантов**

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

**Д.И. Ахмедова**

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

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

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда базал хужайрали тери саратони билан касалланишнинг ортиши, ушбу касалликни эрта аниқлаш ва турли оғир асоратлар билан кечиши дерматологиянинг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...базал хужайрали тери саратони (БХТС, син.: базал хужайрали карцинома, БХК)-терининг ёмон сифатли ўсмалари орасида энг кўп учрайдиган тури бўлиб, кератиноцитик ўсмаларнинг 80%ини ташкил қилиб, ўртача БХТС билан ҳар 100000 аҳолига 106-980 киши касалланади ва сўнгги ўн йилликларда беморлар сонининг кескин ўсишини кузатиляпти...»<sup>1</sup>. Касалликнинг илк босқичларида клиник белгиларнинг кам намоён бўлиши сабабли ташхислаш билан боғлиқ қийинчиликлар юзага келмоқда ва ушбу йўналишда илмий изланишлар олиб борилиши зарурлигини тақозо этмоқда.

Жаҳонда базал хужайрали тери саратонини ривожланиши, эрта ташхислаш ва даволашга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Охирги йилларда терининг ўсма касалликлари орасида сквамоз хужайрали тери саратонига нисбатан базал хужайрали тери саратонинг учраш даражаси юқорилиги қайд этилмоқда. БХТС билан касалланганлар орасида 70 ёшдан ошган эркакларнинг устунлиги, ултрабинафша нурланишининг терига таъсир этувчи профессионал омилларига боғлиқ. Бу борада, базал хужайрали тери саратонини дастлабки босқичларда анамнестик маълумотлар тавсифи, касалликларнинг клиник кўриниши, дерматоскопик, гистологик, иммуногистохимёвий усуллардан фойдаланган ҳолда эрта ташхислаш, комплекс чора-тадбирларни такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...онкологик касалликларнинг олдини олиш ва эрта аниқлашнинг самарали тизимини яратиш, онкологик касалликларни ташхислаш ва даволашнинг илғор усулларини жорий этиш, моддий-техник база ва кадрлар салоҳиятини мустаҳкамлаш...»<sup>2</sup>га қаратилган устувор вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда тери саратони, хусусан, базал хужайрали тери саратонини эрта аниқлашда замонавий тиббий-диагностика ва даволаш

---

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ncki.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502149/>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси президентининг 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866-сонли «онкологик касалликларнинг олдини олиш ва эрта аниқлашнинг самарали тизимини яратиш, онкологик касалликларни ташхислаш ва даволашнинг илғор усулларини жорий этиш, моддий-техник база ва кадрлар салоҳиятини мустаҳкамлаш»ги Қарори

усулларини ишлаб чиқиш ҳамда усулларини кенг қўллаш орқали турли ёмон асоратларнинг олдини олиш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2021-йил 27-майдаги ПҚ-5130-сон «Аҳолига гематологик ва онкологик хизматларини кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш тўғрисида»ги, 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199 сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2021 йил 11 ноябрдаги ПҚ-6-сон «Аҳолига тиббий хизматлар кўрсатиш сифатини яхшилаш ва соғлиқни сақлаш соҳасида кадрлар салоҳиятини янада оширишга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳонда БХТСга тавсиф милоддан аввалги даврларда тақдим этилганига қарамай, ҳозирги кунга қадар тери саратонини аниқ ташхислаш замонавий клиник амалиётнинг долзарб вазифаларидан бири бўлиб, БХТСга гумон қилинган беморлар билан ишлашда фақат дерматоскопия ёки инцизион/эксцизион биопсияси билан чекланган. БХТСга шубҳа клиник жиҳатдан ўсманинг прогрессив кечишида, тўқималарнинг катта қисми патологик жараёнда иштирок этгандагина намоён бўлган ва шаклланган дерматоскопик белгилар асосида БХТСга тўғри ташхис қўйиш имкониятини оширган (Hutchinson A.S., 2005). Сўнгги йилларда тиббий генетика соҳасида катта ўсиш кузатилган ва молекуляр-генетик тадқиқот усулларини қўллаш ҳам кенг тарқалган. Шундай қилиб, бир қатор оксил молекулаларининг генетик профилини ва экспрессиясини ўрганиш туфайли БХТС фолликуляр эпителий билан катта ўхшашлик борлигини хужайраларнинг эмбрионал ривожланиш йўлини такрорлаши ўрганилган (Youssef K. K. ва бошқ., 2012). БХТС онкогенезида саратон хужайралари ўсимта ҳосил бўлганда пайдо бўлади, аммо бу даврда клиник жиҳатдан белгилар намоён бўлмаслиги устида тадқиқотлар олиб борилган (K.K. Youssef, G. Larouge, K. Bouvree ва бошқ., 2012).

МДХ давлатларида сўнгги йилларда базал хужайрали тери саратони ва бошқа эпителиал ва пигментли ўсмаларни ўрганишга бағишланган кўплаб тадқиқотлар амалга оширилган (Чупров И.Н., Сыдиқов А.А., Заславский Д.В., Насыров Р.А., 2021). Беморни текширишнинг иммуногистокимёвий ва генетик усуллари ривожланган бўлиб, касалликнинг пайдо бўлишида

неопластик жараёни дифференциал ташхислаш масалалари кенг тадбиқ этилган (Кирпичёва Л, ва бошқ., 2017).

Мамлакатимизда ўтказилган тадқиқотлар асосида базал ҳужайрали тери саратонини ўз вақтида эрта ташхислаш, клиник ва патофизиологик жиҳатлари эпидемиологияси ва унинг ташхисида дерматоскопиянинг роли тасдиқланган (Солметова М.Н., 2023).

Шуни таъкидлаш жоизки, бугунги кунга қадар БҲСТ бўйича кўплаб тадқиқотлар мавжудлигига қарамай базал тери саратони касалликларини эрта аниқлаш масаласи мураккаблигича қолмоқда. Касаллик асосан аҳолининг меҳнатга лаёқатли шахсларда кўп учраши, касалликнинг дастлабки босқичида ташхислашнинг мураккаблиги ва самарали даволаш усуллари ишлаб чиқилмаганлиги дерматовенерологиянинг ва дерматоонкопатоологиянинг энг муҳим муаммоси бўлиб қолмоқда. Базал ҳужайрали тери саратонининг патогенезини клиник, дерматоскопик, патоморфологик ва иммуногистохимёвий нуқтаи назардан ёритиб бериш, янги диагностик усуллари ишлаб чиқиш зарурати мавжуд, бу эса ушбу диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг №011900257 «Атроф-муҳит омилларининг таъсирини ҳисобга олган ҳолда асосий стоматология ва бошқа касалликларини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишнинг инновацион усуллари ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш» (2020-2024) илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ амалга оширилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** базал ҳужайрали тери саратонининг клиник, дерматоскопик, патогистологик ва иммуногистохимёвий хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда эрта диагностик мезонларни ишлаб чиқиш ва оптималлаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

базал ҳужайрали тери саратонининг дастлабки босқичида клиник ва патогистологик кўринишларини баҳолаш;

базал ҳужайрали тери саратонининг дастлабки босқичида дерматоскопик турли белгиларини аниқлаш ;

криодеструкция ва дерматоскопия ёрдамида базал ҳужайрали тери саратонини эрта ташхислаш усулини ишлаб чиқиш;

БҲТС ташхисини тасдиқлашда Hif-1 ва Podoplanin иммуногистохимёвий маркерларининг аҳамиятини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика тери-таносил касалликлари клиник шифохонаси ва Санкт-Петербург педиатрия тиббиёт университети клиникасида базал ҳужайрали тери саратонига шубҳа қилинган 80 нафар беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида беморларнинг тери биоптати материаллари олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, дерматоскопик, патогистологик, иммуногистокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

БХТСнинг дастлабки босқичида эрта ташхисни тасдиқлашда патогистологик: ўсимта периферияси бўйлаб базал кератиноцитлар “палисад”и 88,75% (71/80) ва ўсимта ретракция феномени мавжудлиги дифференциал диагностик белгилари исботланган.

базал хужайрали тери саратони билан оғриган беморларда эпидермис ва ўсма тузилмаларида Hif-1 маркерининг аниқ мусбат натижа билан ифодаланиши, ясси хужайрали тери саратонида ва актиник кератоз ташхисли беморларда манфий ифодаланиши, podoplanin маркерларининг эса аниқ неоплазма учун ўзига хос белгига эга эмаслиги, аммо ўсманинг инвазион шаклида касалликнинг салбий динамикасини кўрсаткичлари дифференциал диагностик мезонлар сифатида баҳоланиши исботланган.

базал хужайрали тери саратонида гистологик ва дерматоскопик текширувлар орқали ўсимта периферияси бўйлаб аниқланган базал кератиноцитлар “палисад”и, ўсимта ретракция феномени, шаффоф/марварид папулалар белгилари ёрдамида базал хужайрали тери саратонига ўхшаш ўсма касалликлари ва бир қатор дерматозлар билан оғриган беморларни қиёсий баҳолаш чора-тадбирлар комплекси ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

дастлабки босқичда БХТСни аниқлаш учун оддий ва ишончли тест ишлаб чиқилган бўлиб, у ўсимтани суюқ азот билан тўйинтиришдан олдин ва кейин, кетма-кет дерматоскопик текширув усули асосланган;

тадқиқот натижасида олинган маълумотларни ҳисобга олиб, БХТСни бошқа тери саратони касалликлари билан, бир қатор дерматозлар билан ҳам дифференциал-диагностик чораларини ўтказишга асосланган;

беморни бирламчи даволаш ва терапевтик тадбирларни ўтказиш ўртасидаги вақтни қисқартириш, қўшни органлар ва тўқималарга периферик ўсишга мойил бўлган ўсимта тузилмаларини нурлантириш пайтида тўқималарнинг шикастланиш ҳажмини камайтиришга имкон бериши асосланган;

шифокор амалиётига янги диагностика тестининг киритилиши БХТСга шубҳа қилинган тақдирда ташхисни текшириш муддатларининг қисқаришига олиб келган, ўсимтани жарроҳлик йўли билан олиб ташлаш зарурати йўқлиги сабабли беморнинг ҳаёт сифатини яхшилаши, даволаниш вақтини қисқартириши, даволаш ва диагностика манипуляцияси ҳажмини камайтириши ва терапия доирасидаги ҳаражатлар, шунингдек қайталаниш хавфини камайтириши асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик тадқиқот усуллари ёрдамида

ишлов берилганлиги, шунингдек тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги асосланган, чиқарилган хулоса ва олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти клиник, дерматоскопик, гистологик ва гистокимёвий маълумотларни баҳолаш ва таққослаш орқали ўсимта шаклланиши даврида патологик ўзгаришларнинг онкогенези ва динамикаси умумий таҳлилни касалликнинг дастлабки босқичида аниқ ташхислаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти клиник, дерматоскопик, гистопатологик, гистокимёвий тадқиқотлар натижалари БҲТСга эрта ташхислаш таснифини ишлаб чиқиш ва касалликнинг диагностик мезони сифатида фойдаланиш, ишлаб чиқилган “янги диагностик тест”ни қўллаш базал хужайрали тери саратонини дастлабки босқичларида аниқ ва осон аниқлаш имконини яратди ҳамда ушбу усул ташхиснинг аниқлигини оширганлиги, даволаш тактикасини белгилашда устувор йўналишларни аниқлаш ва асоратланиш олдини олганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Тошкент давлат стоматология институти Эксперт кенгашининг 2023 йил 20 августдаги 12-сон хулосасига кўра (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент давлат стоматология институтининг 2023 йил 08 октябрдаги №03-1483- сон хати юборилган).

*биринчи илмий янгилик* БҲТСнинг дастлабки босқичида эрта ташхисни тасдиқлашда патогистологик: ўсимта периферияси бўйлаб базал кератиноцитлар “палисад”и 88,75% (71/80) ва ўсимта ретракция феномени мавжудлиги дифференциал диагностик белгилари исботланган бўлиб, Республика Тери-таносил касалликлари клиник шифохонаси 2022 йил 29 августдаги №38-П-сонли буйруғи ҳамда Республика онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиалининг 2022 йил 13 сентябрдаги №53-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: дастлабки босқичда янги клиник-морфологик, дифференциал белгиларнинг жорий қилиниши, беморнинг дастлабки ташрифи ва терапевтик чора-тадбирларни амалга ошириш ўртасидаги вақтни камайтиради, касалликни хавфли босқичга ўтиши, ривожланиши мумкин бўлган оғир асоратларни олдини олади, даволаш давомийлигини қисқартиради, беморнинг ҳаёт сифатини яхшилади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: базал хужайрали тери саратонининг эрта даврларидаги эритематоз-доғли шаклида, криоген таъсир қилиш натижасида, дерматоскоп ёрдамида эрта клиник-морфологик, дифференциал ташхислаш ҳамда мақсадли давони эрта бошлаш имконини берган, клиникада гистологик ва лаборатор диагностика қилиш учун 80 нафар бемор ҳисобидан 36 240 000 сўм харажатларни иқтисод қилишга

эришилган. **Хулоса:** базал хужайрали тери саратонини дастлабки босқичда янги диагностика усулларидан фойдаланиш орқали клиник-морфологик белгилар аниқланган ва 1 нафар бемор ҳисобидан 453 000 сўм маблағларни иқтисод қилиш имконини берган.

*иккинчи илмий янгилик* базал хужайрали тери саратони билан оғриган беморларда эпидермис ва ўсма тузилмаларида Hif-1 маркерининг аниқ мусбат натижа билан ифодаланиши, ясси хужайрали тери саратонида ва активик кератоз ташхисли беморларда манфий ифодаланиши, podoplanin маркерларининг эса аниқ неоплазма учун ўзига хос белгига эга эмаслиги, аммо ўсманинг инвазион шаклида касалликнинг салбий динамикасини кўрсаткичлари дифференциал диагностик мезонлар сифатида баҳоланиши исботланган бўлиб, Республика Тери-таносил клиник шифохонаси 2022 йил 29 августдаги №38-П-сонли буйруғи ҳамда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиалининг 2022 йил 13 сентябрдаги №53-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган.

**Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: иммуногистокимёвий кўрсаткичлар ёрдамида Hif-1 ва podoplanin маркерларини қўллаш, гистологик тўғри ташхисланмаган беморларда, базал хужайрали тери саратонини ривожланиш даражасини эрта босқичда аниқлаш имконини беради, бу эса ишга лойиқатсизликни камайтиради, жамоада ижтимоий алоқаларнинг тикланиши, беморнинг руҳий ҳолатига таъсири ва оғир асоратларнинг келиб чиқишини бартараф этилиши орқали ижтимоий ҳаёт сифатини яхшилаш имконини яратади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: гистологик ва умумклиник текширувлардан сўнг айрим беморларда ташхис тўғри қўйилмаслиги натижасида, қайта текширув ва назорат учун 2 ой давомида бемор 4 маротаба шифокор қабулида бўлиши, текширувлардан қайта ўтиши харажати 2 400 000 сўмни ташкил қилган, қўлланилган иммуногистокимёвий текширувларда харажатлар 1 765 000 сўмгача камайтирилган, 33 нафар бемор учун 20 955 000 сўм харажатларни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** дастлабки босқичда базал хужайрали тери саратонини эрта ташхислаш учун иммуногистокимёвий маркерларни аниқлаш 1 бемор ҳисобидан 635 000 сўм маблағларни иқтисод қилиш имконини берган.

*учинчи илмий янгилик* дастлабки босқичда базал хужайрали тери саратонини аниқлаш учун ишлаб чиқилган янги диагностик тестни қўллаш, ўсимта юзасига криомуолажа амалиёти бажарилишидан олдин ва кейин дерматоскопик текширувни ўтказиш орқали ўсимта периферияси бўйлаб шаффоф/марварид папулалар шаклланганлиги аниқланган ва тестнинг ўзига хослиги мос равишда ижобий натижаси 88,89%ни ташкил этиши исботланган бўлиб, Республика тери-таносил касалликлари клиник шифохонаси 2022 йил 29 августдаги №38-П-сонли буйруғи ҳамда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиалининг 2022 йил 13 сентябрдаги №53-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги**

қуйидагилардан иборат: базал ҳужайрали тери саратонига ташхис қўйишда қўлланилган янги усул касалликнинг дастлабки босқичларида эрта ташлайди, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилайти, касаллик кечишининг давомийлигини қисқартиради, асоратларни келиб чиқишини олдини олади ва даволаш самарадорлигини оширади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: гистологик ва умумклиник текширувлар, қайта текширувлар ўтказиш зарурати сабабли беморни 4 маротабагача шифокор қабулида бўлишини талаб қилган ва 2 400 000 сўм маблағни ташкил этган, тавсия қилинган янги криоген таъсир орқали дерматоскопик диагностика усулидан фойдаланиш ушбу харажатни 2 048 500 сўмгача камайтирган, 80 нафар бемор ҳисобидан 28 120 000 сўм харажатларни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** базал ҳужайрали тери саратонини эрта ташхислаш мақсадида ишлаб чиқилган янги қулай ва оддий диагностик тест касалликнинг дастлабки эритематоз шаклида 1 нафар бемор ҳисобидан 351 500 сўм маблағларни иқтисод қилиш имконини берган.

**тўртинчи илмий янгилик** базал ҳужайрали тери саратонида гистологик ва дерматоскопик текширувлар орқали ўсимта периферияси бўйлаб аниқланган базал кератиноцитлар “палисад”и, ўсимта ретракция феномени, шаффоф/марварид папулалар белгилари ёрдамида базал ҳужайрали тери саратонига ўхшаш ўсма касалликлари ва бир қатор дерматозлар билан оғриган беморларни қиёсий баҳолаш чора-тадбирлар комплекси ишлаб чиқилган бўлиб, Республика Тери-таносил касалликлари клиник шифохонаси 2022 йил 29 августдаги №38-П-сонли буйруғи ҳамда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиалининг 2022 йил 13 сентябрдаги №53-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ўхшаш неоплазмалар ва турли дерматозлар билан базал ҳужайрали тери саратонининг дастлабки эритематоз доғ шаклида касалликнинг дифференциал-диагностик белгилари тери саратони касалликларини тўғри ҳамда эрта аниқлаш имконини беради, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилайти. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: базал ҳужайрали тери саратонини бошқа неоплазмалар ва ўхшаш дерматозлар билан қиёсий таққослашда гистологик ва умумклиник текширувлар, қайта текширувлар ўтказиш зарурати сабабли беморни 4 маротабагача шифокор қабулида бўлишини талаб қилган ва 2 400 000 сўм маблағни ташкил этган, тавсия қилинган янги иммуногистокимёвий ва криоген таъсир орқали дерматоскопик диагностика усулидан фойдаланиш ушбу харажатни 2 048 500 сўмгача камайтирган, 80 нафар бемор ҳисобидан 28 120 000 сўм харажатларни иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** дифференциал-диагностик белгилар ишлаб чиқилиши тери саратонининг аниқ клиник белгилар номоён бўлмаган дастлабки босқичида эрта ташхислаш имконини бериб, 1 нафар бемор ҳисобидан 351 500 сўм маблағларни иқтисод қилиш имконини берган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзусида 12 та илмий иш чоп этилган, Ўзбекистон Республикаси олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 2 та республика, 4 та хорижий журналларида чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 119 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш қисмида** ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурлиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари баён этилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг «**Базал ҳужайрали тери саратони муаммосининг замонавий ҳолати**», номли биринчи бобида базал ҳужайрали тери саратони, унинг этиопатогенези, диагностикаси, клиник шакллари ва даволаш эволюцияси бўйича замонавий маълумотлар, шунингдек базал ҳужайрали тери саратонининг клиник, дерматоскопик хусусиятлари, генетик профил, гистопатология ва иммуногистохимёвий маркерларнинг аҳамиятига бағишланган замонавий илмий тадқиқотлар таҳлил қилинади.

Диссертациянинг «**Клиник материаллар ва текшириш усуллариининг умумий характери**» деб номланган иккинчи бобида материаллар ва тадқиқот усуллари тасвирланган. Тадқиқот Республика тери-таносил клиник шифохонаси ва Санкт-Петербург педиатрия тиббиёт университети клиникасига мурожат қилган беморларни клиник, инструментал ва лаборатория текширувига асосланган. 2020 йилдан 2022 йилгача 39 ёшдан 87 ёшгача бўлган 80 бемор (49 эркак ва 31 аёл) текширилиб, тадқиқотга киритилди. Инклюзия мезони (уларнинг нотекис шаклли, аниқ чегарали ва юқори қисмида мумкин бўлган майда қипикланиш билан эритематоз пушти доғнинг мавжудлиги) клиник белги бўлиб хисобланади. Дастлабки босқичда барча беморларга анамнез, объектив текширув, дерматоскопия, шунингдек зарарланиш ўчоғидан терининг диагностик биопсияси ўтказилди. Тадқиқотнинг кейинги босқичи БХТСнинг янги диагностика алгоритмини дастлабки босқичда шакллантириш, яъни янги диагностика тестини ишлаб чиқиш ва диагностик аҳамиятга эга бўлган ИГХ маркерларини аниқлаш эди.

Анамнез, объектив кўрик ва дерматоскопик текширув асосида барча беморлар тўрт гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳга «базал ҳужайрали тери саратони» клиник ташхиси қўйилган 35 бемор, иккинчи гуруҳ - ясси ҳужайрали тери саратони билан касалланган 20 бемор, учинчи гуруҳ — актиник кератоз билан касалланган 16 бемор киритилди. Тасдиқланмаган ташхис қўйилган тўртинчи гуруҳга 9 бемор киритилди. Кейинги босқич Шапиро-Уилк мезони бўйича гуруҳларни ёшга қараб тақсимлашнинг нормаллигини текшириш ўтказилди.

#### 1-жадвал

### Барча гуруҳлардаги иштирокчилар ёшга ва жинсга қараб тақсимланиши

Характеристика	БХТС (n = 35)	ЯХТС (n = 20)	Актиник кератоз (n = 16)	Тасдиқланмаган ташхис (n = 9)
Беморлар ўртача ёши,	48–87 (65,87)	48–78 (61,55)	39–70 (56,5)	48–67 (58,4)
Жинс:				
– эркак	21	10	10	6
– аёл	14	10	6	3

Ўсмани клиник ва дерматоскопик баҳолаш HEINE DELTA 20t Dermatoskop Dermlite DL3N (Heine Optotechnil GmbH& Co.KG, Germaniya) va DermLite Foto II Pro 10x оптик катталаштириш (Samsung Electronics Co., Ltd., Yeongtong-Gu. Suvon-Shi, Janubiy Koreya) ёрдамида амалга оширилди. Барча беморларда криотерапия амалиёти ўтказилди. Амалиётдан 12 соат ўтгач, клиник ва дерматоскопик белгиларни дастлабки белгиларга нисбатан динамик баҳолаш амалга оширилди, сўнг амалиёт билан боғлиқ гистологик ўзгаришларни аниқлаш ва ташхисни тасдиқлаш учун ўсма кесиб олинди. Шаффоф ёки марваридсимон тугунчалар ҳосил бўлганда, тест мусбат деб қабул қилинди. Терининг биопсияси ва гистологик текшируви тадқиқотнинг барча иштирокчиларида ўтказилди. Манипуляциялар стандарт усулда амалга оширилди. Тайёрланган кесмалар гематоксилин-эозин билан бўялди. Баҳоланиши керак бўлган асосий мезонлар эпидермисдаги ўзгаришлар (кератиноцитларнинг атипияси даражаси), шунингдек ўсимта ҳужайраларининг «уялари» мавжудлиги, ўсимта тарқалиш тури ва даражаси, резексия қирраси ва яллиғланиш инфилтратидан иборат.

Иммуногистокимёвий тадқиқот 2020-йилдан 2022-йилгача бўлган даврда ўтказилди. Бунинг учун «базал ҳужайрали тери саратони» (n = 18), «ясси ҳужайрали тери саратони» (n = 9) ва «актиник кератоз» (n=6) ташхиси қўйилган 33 нафар беморнинг биологик материаллари (парафин блоклари) ишлатилди. Парафин блоклардан гистологик кесмаларни тайёрлаш микротомда амалга оширилди (MICROMHM-325-2, Germaniya). Hif-1 va podoplanin маркерларининг экспрессияси, эпидермисда ва дермада турли хил ҳужайра тузилмаларида ва интерстицийда жигарранг гранулалар рангининг миқдори ва интенсивлигини сифатни аниқлаш билан баҳоланди. Бўяш усулини назорат учун манфий синов ўтказилди, кесмалар бирламчи антитаналардан фойдаланмасдан бўялди. Hif-1 va podoplanin маркерларининг

яққоллигини баҳолаш, Х400 марта катталаштириш билан 4 та кўриш майдонида ярим микдорий усулда амалга оширилди (рангли хужайралар сонини ҳисоблаш амалга оширилди).

Олинган натижаларни статистик таҳлил қилиш вариацион статистика усули томонидан амалга оширилди, Shapiro - Uilk мезонидан фойдаланган ҳолда SPSS Statistics 21.0 дастури, Mann-Uitni u - мезонидан фойдаланилди. Корреляцияни баҳолаш Спирмен коэффиценти ёрдамида амалга оширилди.  $p < 0.05$  нинг қийматлари статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди. Маълумотлар медиан шаклида минимал ва максимал («медиан (минимал–максимал)»), ўртача  $\pm$  ўртача хато кўрсатилган.

Диссертациянинг учинчи бобида **«Шахсий тадқиқотлар натижалари»** ўз тадқиқотларини таҳлил қилди. Тадқиқотда иштирок этган барча беморлар ўхшаш клиник кўринишга эга бўлиб: юз ёки қўлларнинг терисида аниқ чегарали эритематоз пушти доғлар/пилакчалар билан ифодаланади. Элементлар юзасида енгил қипиқланиш аниқланади. Барча беморларда зарарланиш марказида субъектив белгилар (қичишиш/қизиш/оғриқ) каби шикоятлар кузатилмади. Обектив текширув, анамнез ва дерматоскопик текширув пайтида олинган маълумотларга асосланиб, беморларга клиник ташхис қўйилди, текширув натижалари, дерматоскопия, гистологик текширув ва ўтказилган терапия натижалари бўйича умумий таҳлилдан сўнг — 88,75% (n = 71) ни ташкил қилди. Хусусан, базал хужайрали тери саратони 43,75% ҳолларда (35/80), «ясси хужайрали тери саратони» 25% ҳолларда (20/80), «актиник кератоз» 20% (16/80) ташхисли беморлар аниқланди.

Биринчи гуруҳга 35 бемор кирди (21 эркак ва 14 аёл, 48 ёшдан 87 ёшгача, ўртача ёши 65,87 ёш). Ушбу гуруҳдаги беморларнинг клиник кўринишлари диаметри 2 см (35/35, 100%) гача бўлган аниқ чегарали эритематоз пушти доғлар мавжудлиги билан ажралиб туради. Беморларнинг 16 (46%) элементлари юзасида қипиқланиш қайд этилди. Беморларнинг 17 (48,5%) да элементлар юз терисида (68,6%), 6 да — қўлларнинг орқа юзасида (17,14%), 12 беморда неоплазма тери юзасида жойлашган (34,3%). 27 бемор (77%) неоплазма пайдо бўлганидан кейин 1 ой ичида қайта кўрилди, қолган 23% ўртача 2 ойдан кейин мурожат қилиб келди, 4 бемор (11,4%) ирсий анамнезга эга эди. 35 беморнинг 10 тасида (28,6%) элементларнинг катталашганлигини қайд этилди. 1 нафар бемор илгари базал хужайрали тери саратони бўйича текширувдан ўтган ва даволанган, жарроҳлик амалиётига учраган бирламчи неоплазма жойида ўсманинг қайталаниши содир бўлган. Биринчи гуруҳдаги 14 беморда (40%) анамнезда куйиш белгилари аниқланган.

Иккинчи гуруҳга 20 бемор (48 ёшдан 78 ёшгача бўлган 10 аёл ва 10 эркак, ўртача ёши 61,55 ёш) киритилди. Ушбу гуруҳдаги беморларда тошма ҳолатларининг 100% (20/20) аниқ чегаралари ва турли шаклларда бўлган эритематоз пушти доғлар билан ифодаланади. Шунинг таъкидлаш керакки,

элемент юзасида биринчи гуруҳдаги беморларга қараганда 16 киши (16/20, 80%) кўпроқ интенсив қипиқланиш қайд этилди.

Аксарият ҳолларда тошмалар юз терисида, хусусан, чакка ва пешона соҳаларида жойлашган (17/20, 85%), 20 та бемордан 3 тасида неоплазма қўлларнинг орқа юзасида жойлашган (15%). Иккинчи гуруҳдаги 1 беморда (5%) ирсий анамнез қайд этилди. Дастлабки текширув вақтида тўртта бемор (4/20, 20%) элементнинг периферия бўйлаб секин ўсганлигини қайд этди. Иккинчи гуруҳдаги 1 бемор илгари сут безининг ирсий бўлмаган саратонига чалинган, шу сабабли у жарроҳлик ва кимётерапия муолажаларини олган ва ҳозирда мунтазам текширувдан ўтказилиб, онколог томонидан рўйхатга олинган. Шунингдек, 7 беморда (7/20, 35%) қуёшдан куйиш анамнези борлиги ва узоқ муддатли инсоляцияга учраганлиги маълум.

Учинчи гуруҳга 16 беморларни (39 ёшдан 70 ёшгача бўлган 6 аёл ва 10 эркак, ўртача ёши 56,5 ёш) ташкил этди. Ушбу гуруҳдаги барча беморларда тошмалар эритематоз қизил/пушти доғлар билан ифодаланди, улар юзасида кучли қипиқланиш ва гетероген рангга эга. 1- ва 2-гуруҳлар билан таққослаганда, учинчи гуруҳдаги беморларда 100% ҳолларда қипиқланиш қузатилди (16/16). 3 - гуруҳ иштирокчиларининг ҳеч бири зарарланиш ўчоғи ичидаги субектив шикоятлари қайд этилмади (0/16, 0%). Ушбу гуруҳнинг барча иштирокчиларида тошмалар юз териси соҳасида жойлашган (16/16, 100%). Учаси элементларнинг аста-секин ўсиб боришини уларнинг катталашини шаклида қайд этди (3/16, 18,8%).

Тўртинчи гуруҳ тасдиқланмаган клиник ташхис қўйилган беморларни ташкил этиб, 48 ёшдан 67 ёшгача бўлган 6 эркак ва 3 аёлдан иборат бўлиб, ўртача ёши 58,4 ёшни ташкил этди. Гуруҳнинг барча иштирокчиларида тошмалар чекланган характерга эга бўлиб, аниқ чегарали ва турли шаклларга эга бўлган пушти/қизил эритематоз доғлар билан ифодаланди. Элемент юзасида қипиқланиш 3 та беморда (33%) қайд этилди. 7 та беморда (77,8%) элемент юз терисида, 1 тасида чап қўл терисида (11%) ва 1 та орқа соҳада (11%) жойлашганлиги аниқланди. Икки бемор (2/9, 22%) ирсий анамнез аниқланган. 4-гуруҳ аъзоларининг ҳеч бири субектив шикоят қилмади. Битта бемор (11%) клиникага дастлабки ташрифдан олдин тошманинг ўсишини қайд этди.

Дастлабки босқичда тадқиқотнинг барча иштирокчиларига зарарланиш ўчоғида дерматоскопия текшируви ўтказилди. Тадқиқотда иштирок этган барча беморларда зарарланиш ўчоқларининг эритематоз фонидида қайд этилди.

Биринчи гуруҳ аъзолари орасида энг кўп учрайдиган белги шохланган (дарахтга ўхшаш) томирлар бўлиб, улар 24/35 беморда (68,6%) қайд этилди. Ушбу хусусият неоплазманинг томирлар нақшини тавсифлайди. Эритематоз фонда, шунингдек, бир қатор ҳолатларда (8/35, 22,9%) ёрқин қизил ва оқ тузилмасиз жойлар қайд этилди. Узоқ муддатли базалиомаларга хос бўлган телангиоэктазия 35 ҳолатдан 3 тасида (8,6%) қайд этилди. Қисқа оқ чизиклар ҳам тез-тез қузатилган — 35 тадан 14 та ҳолатда (40%). Юзаки оқ /сарик қипиқлар 16 беморда (45,7%) аниқланган. Бир беморда баргсимон соҳалар топилган (2,9%). 1 нафар беморда (2,9%) пигмент тузилмалар аниқланиб улар

кўк-кулранг глобулалар ва нуқталар, ҳамда кўк-кулранг ўчоқларни ташкил этди.

Иккинчи гуруҳдаги барча беморларда биринчи навбатда зарарланиш ўчоғларнинг эритематоз фонида (20/20, 100%) қайд этилди. Ушбу гуруҳдаги беморлар учун алоҳида дерматоскопик «кулупнай нақши» белгиси хос бўлиб, 18/20 беморда (90%) кузатилди. Шуниси э’тиборга лойиқки, уларнинг барчаси истисносиз юзаки оқ/сарик қипиқлар (20/20, 100%) ҳолатда кузатилди. Кўпгина беморларда консентрик тузилмалар (15/20, 75%), ялтироқ қизил ва оқ структурасиз соҳалар (11/20, 55%) қайд этилди. 20 кишидан 8 нафарда қисқа оқ чизиклар (40%), учтасида шохланган сўрғичлар (15%) ва соч фолликуласини ўраб турган томирлар кўринади. Гиперкератотик соч фолликулалари учта беморда (3/20, 15%) топилди, 6/20 гиперкератоз/аморф кератин билан касалланган. Ўсманинг яраланиши 4/20 беморда (20%), 1 беморда бир нечта кичик эрозия (5%) топилди.

Учинчи гуруҳ беморлари орасида, шунингдек, зарарланиш ўчоғларнинг эритематоз фони ва «кулупнай нақши» асосий белгилари бўлган, кейинчалик гуруҳнинг барча иштирокчиларида топилган (16/16, 100%). 2 та беморда структурасиз қизил-оқ жойлар қайд этилди (2/16, 12,5%). Гуруҳ аъзоларининг кўпчилигида гиперкератоз юзаки оқ/сарик қипиқлар (13/16, 81,25%), гиперкератоз/аморф кератин (10/16, 62,5%), гиперкератотик фолликулалар (8/16, 50%) белгилар аниқланди. 4 беморда қисқа оқ чизиклар (4/16, 25%), биттасида (1/16, 6,25%) бир нечта майда эрозия, биттасида ўсманинг яраланиши (1/16, 6,26%) қайд этилди.

Тўртинчи гуруҳ беморлари зарарланиш ўчоқларининг эритематоз фонида эди (9/9, 100%). 5 нафар беморда қисқа оқ чизиклар (56%), 4 та қизил-оқ ялтироқ тузилмасиз соҳалар, 2 та баргсимон соҳалар (22%), 1 нафар беморда консентрик тузилмалар (11%) қайд этилди. Шохланган томирлар учта беморда (3/9, 33%), телангиектазиялар — 1 нафар беморда (1/9, 11%) ва соч фолликуласини ўраб турган томирлар — 3 нафар беморда (3/9, 33%) аниқланди. Пигмент элементлари орасида кулранг-кўк ўчоқлар 2 нафар беморда (22%), нуқтасимонлар пигментланишлар — 3 нафар беморда (33%), бир нечта кулранг-кўк глобулалар — 2 нафар беморларда (22%) топилди. Гиперкератоз 2 нафар беморда (2/9, 22%), юзаки оқ ва сарик қипиқлар — 4 нафар беморда (44%) кузатилди.

Базал хужайрали тери саратонини аниқлаш учун янги диагностик тест натижалари: Тадқиқот БХТС ни аниқлаш учун янги диагностика тестидан фойдаланган ҳолда истиқболли тарзда ўтказилди. Унда «базал хужайрали тери саратони» клиник ташхиси қўйилган биринчи гуруҳдаги 18 нафар бемор (10 эркак ва 8 аёл, ўртача ёши 63,5 ёш), иккинчи гуруҳдаги «ясси хужайрали тери саратони» ташхиси қўйилган 9 нафар бемор (6 эркак ва 3 аёл, ўртача ёши 61,9 ёш) ва учинчи гуруҳдаги «актиник кератоз» клиник ташхиси қўйилган 6 нафар бемор (3 эркак ва 3 аёл, ўртача ёши 59,6 ёш) иштирок этди.

Дерматоскопия орқали тўқималарнинг ўзгаришини баҳолашда, зарарланиш ўчоғини суяқ азот билан тўйинтиришдан 12-24 соат ўтгач,

биринчи гуруҳнинг 16/18 беморларида (89%) зарарланиш ўчоғининг периферияси бўйлаб шаффоф/марваридсимон папулаларининг шаклланиши содир бўлди. Бундан ташқари, 11 нафар беморда (11/16, 68,75%) марварид папулалари, 5 тасида шаффоф папулалар (7/18, 31,25%) шаклланганлиги аниқланди. Иккинчи гуруҳда 9 нафар бемордан 7 нафарида (78%) салбий натижа, 2 нафарида эса носпесифик натижа қайд этилган (22%). Учинчи гуруҳ беморлари салбий натижа кўрсатди (6/6, 100%).

Шундай қилиб, тестнинг ўзига ҳослиги 88,24%, сезувчанлик - 88,89%, ижобий башорат қилишда аҳамияти- 88,89%, салбий башорат қилишда аҳамияти - 78,94% ларни ташкил этди. Олинган маълумотларга асосланиб, тест ҳақиқий ва амалда қўлланилиши мумкин деб ҳисобланди.

Синовдан сўнг натижаларни назорат қилиш учун барча текширилувчиларда зарарланиш ўчоғида тери биопсияси ўтказилди. Тестни ишлаш механизмини гистологик асослаш доирасида унинг моҳиятида ўсма ретраксияси феномени ётганлиги аниқланди. Ўсмани суяқ азот билан 12-24 соат давомида тўйинтириш натижасида носпесифик яллиғланиш реакцияси ҳосил бўлди, бунинг натижасида стромал шиш пайдо бўлди. Строма ва ўсимта уялари тўқималарининг зичлигидаги фарқ фониди, ўсимта тўқимаси юқорига силжийди ва базалоид уялар ва строма ўртасида бўшлиқ ҳосил бўлади, бу дерматоскопик равишда шаффоф/марварид кўринишидаги папулаларининг шаклланишига тўғри келади.

Гистологик текширув натижалари. Барча 80 беморларда истиқболли тадқиқотни лойиҳалашда гистопатологик текширув ўтказилди. Гистологик препаратларни таҳлил қилиш жараёнида изоляция қилинган («кўр») патоморфологик тадқиқот ўтказилди, унинг натижаларига кўра 88,75% ҳолларда (71/80) ташхисни тўғри эканлиги тасдиқланди. Хусусан, 43,75% ҳолларда (35/80) «базал хужайрали тери саратони», 25% ҳолларда «ясси хужайрали тери саратони» (20/80), 20% (16 /80) ҳолларда «актиник кератоз» ташхис аниқланди. 9 нафар беморда патоморфолог томонидан қўйилган ташхис якуний ташхисга тўғри келмади. Беморларнинг учта асосий гуруҳи аниқланди: базал хужайрали тери саратони, ясси хужайрали тери саратони ва актиник кератоз.

Биринчи гуруҳдаги барча беморларда БХТС учун патогномоник базал кератиноцитларнинг «палисади» (35/35, 100%) ва кўпчиликда ўсма ретраксия феномени аниқланди (32/35, 91,4%). Бир ҳолатда беморда хужайрали атипия/полиморфизм (1/35, 2,9%), апоптотик хужайралар (5/25, 14,3%) ва митозлар (8/35, 22,9%) ҳам камдан кам ҳолларда ажратилган. Кўпгина беморларда дерма сўрғичлари билан чегараланган (29/35, 82,9%) ва ретикуляр дермага инвазия 6 кишида (6/35, 19,4%) кузатилган. Бир беморда меланоцитлар (1/35, 2,9%) борлиги қайд қилинган. Гиперкератоз текширилганларнинг ярмида аниқланган (16/35, 45,7%). БХТСга хос бўлган яна бир симптом - дерма юзаки қатламларининг ўсма неоваскуляризацияси - 31 ҳолатда (31/35, 88,6%) аниқланди. Барча беморларда ўсимта паренхимасининг стромага нисбати  $> 1$  (35/35, 100%), дерманинг стромал фибрози эса 8 та ҳолатда (8/35, 22,8%) қайд этилди. Кўпгина беморларда

яллиғланиш инфилтрати лимфоцитлар (30/35, 85,7%), гистоцитлар (30/35, 85,7%) билан ифодаланган, бир ҳолатда меланофаглар (1/35, 2,9%) қайд этилган. Гуруҳнинг 29 иштирокчисидә ўсимта қалинлиги 1 мм дан кам (29/35, 82,6%), 6 нафаридә - 2 мм гачә (6/35, 19,4%), 6 бемордә ҳам инфилтратив ўсиш кузатилди (6). / 35, 19,4%). Шунә таъкидлаш керәкки, базал кератиноцитларнинг «пәлисади» ва артефактли бўшлиқнинг мавжудлиги БХТСнинг патогномоник белгилари бўлиб, улар биринчи гуруҳ беморларининг аксариятидә аниқланган.

Иккинчи гуруҳдәги беморлардә тўқималарнинг ўзгаришига қуйидагилар кирәди: хужайрәли атипия/полиморфизм (20/20, 100%); апоптодик хужайралар мавжудлиги (3/20, 15%), митозларнинг мавжудлиги (5/20, 25%); папиллар дермиснинг чегараланиши (16/20, 80%), ретикуляр дермисга инвазия мавжудлиги (4/20, 20%), ярәли босқичга ўтиш - 20 та ҳолатдан 5 тәсидә (25%) эпидермиснинг ўртача ва кучли хәлок бўлиши; гиперкератоз (20/20, 100%); муғузсимон кисталар (4/20, 20%); дерманинг юзаки қатламларининг ўсимта неоваскуляризацияси (3/20, 15%); дерманинг стромал фибрози 20 дан 4 та ҳолатдә (20%); диффуз дермал фиброз (1/20,5%); инфилтрат ҳәр бир ҳолатдә лимфоцитлар ва гистиоцитлар билан ифодаланган (20/20, 100%); ўсимта қалинлиги 1 мм гачә (16/20, 80%); ўсимта қалинлиги 2 мм гачә (4/20, 20%); ўсимта паренхимасининг стромага нисбәти >1 (20/20, 100%); инфилтрацион ўсиш (20/20, 100%). Иккинчи гуруҳ беморларининг ўзигә хос гистологик хусусияти турли дәрәжәдәги кератиноцитларнинг анаплазияси / полиморфизмининг мавжудлиги хисобдәнади.

Учинчи гуруҳ беморларининг гистологик препаратларинә таҳлил қилишдә қуйидаги белгилар аниқланди: хужайра атипияси/полиморфизми (16/16, 100%); апоптодик хужайралар (2/16, 12,5%); митозларнинг мавжудлиги (9/16, 56,25%); дерма сўрғичлари чекланиши (16/16, 100%); ярә босқичи - эпидермиснинг ўртача ва аниқ хәлок бўлиши 1 ҳолатдә (1/16, 6,25%); гиперкератоз (16/16, 100%) аниқланди, дерманинг сирт қатламларининг неоваскуляр ўсмәси (2/16, 12,5%); яллиғланиш инфилтратәси барча беморлардә лимфоцитлар ва гистиоцитлар билан ифодәланади (16/16, 100%); ўсмәнинг қалинлиги 1 мм гачә (16/16, 100%)ни тәшкәл қилади.

Обектив текширүв, гистологик текшириш ва давом этәйтган терапиягә жавоб нәтижалари асосидә тузилган яқуний тәшхис тўртинчи гуруҳ беморларининг нозологияларинә текширишгә имкән берди: 4 нафар бемордә БХТС пигментли шәкли, иккитәсидә Боуен касәлиги, (22%), бир нафар бемордә лихеноид кератоз (11%), 2 бемордә экзәмәтид (22%) нә тәшкәл этәди.

Иммуногистокимёвий тәдқиқәт нәтижалари. ИГХ тәдқиқәт нәтижаларигә кўрә, биринчи гуруҳдәги барча беморлардә (№ 18/18, 100%) Hif-1 ва podoplanin (PDPN) белгиларининг мусбәт экспрессияси аниқланди. БХТС бўлган беморларнинг 18 тәдән (77,8%) 14 тәсидә эпидермисдә Hif-1

маркерининг яққол экспрессияси қайд этилган бўлса, 4/18 (22,2%) беморларда ўртача мусбат бўлган. Дермада маркер экспрессияси 8/18 (44,4%) ҳолларда аниқланган, 7/18 (38,9%) ҳолларда кучсиз мусбат, 3/18 (16,7%) ҳолларда умуман аниқланмаган.

Шунингдек, биринчи гуруҳдаги барча беморларда (№ 18/18,100%), турли даражада PDPN маркерининг мусбат экспрессияси аниқланди. Эпидермиснинг базал қатламида PDPNнинг фокал ўртача экспрессияси 13/18 (72,2%) беморларда аниқланди, 5/18 (27,8%) нафар беморларда эпидермисда маркер умуман аниқланмаган. БХТС бўлган барча беморларда лимфа томирларининг эндотелиясидаги дерма қаватида PDPNнинг ўртача экспрессияси топилган. 7 беморда (38,9%) PDPNнинг кучсиз экспрессияси дермада жойлашган базалоид ҳужайраларининг марказида аниқланди.

ЯХТС бўлган беморлар эпидермисда Hif-1 антигенларига антителалар билан реакция кўпчилик ҳолларда манфий бўлиб, фақат 1 кишида (1/9, 11%) заиф мусбат деб топилди. Иккинчи гуруҳдаги барча беморларнинг дерма қаватида (n = 9, 100%), Hif-1 маркерининг манфий экспрессияси аниқланган. PDPN ЯХТС ташхиси қўйилган барча беморларнинг дерма қаватида ифодаланган (№ 9/9,100%). Реакция заиф ижобий деб аниқланди ва ретикуляр ва сўрғичсимон дерманинг лимфа томирлари соҳасида аниқланди. Эпидермисда podoplanin (PDPN) ифодаси 9 та ҳолатдан 9 тасида (100%) салбий натижа қайт этди.

Активик кератоз ташхиси қўйилган учинчи гуруҳ беморларида эпидермис ва дермадаги Hif-1 маркерининг экспрессияси 6/6 ҳолатда (100%) манфий натижа қайд этди. PDPN маркерининг экспрессияси ушбу гуруҳнинг барча текширилувчилар дерма қаватида заиф мусбат эди (6/6, 100%) ва сўрғичли ва ретикуляр дермадаги лимфа томирларининг эндотелийси ҳудудида жойлашган. Активик кератоз ташхиси қўйилган беморлар эпидермисда PDPN га реакция умуман қайд этилмаган (№ = 0/6, 0%).

Диссертациянинг «Тадқиқот натижаларини муҳокама қилиш» номли тўртинчи бобида хусусий тадқиқот натижалари таҳлил қилинади.

Ушбу тадқиқотда тадқиқот гуруҳига қўшилишнинг мезони клиник ва дермоскопик жиҳатдан БХТС билан бир хил бўлган симптомсиз эритематоз доғнинг мавжудлиги эди. Тўғридан-тўғри ушбу тадқиқотда БХТСнинг гистологик жиҳатдан тасдиқланган юзаки шакли бўлган беморлар устунлик қилди. Тадқиқот иштирокчиларининг аксариятида касалликнинг давомийлиги клиникага дастлабки ташрифдан 2 ойдан олдин муддатдан ошмади. Тадқиқот иштирокчилари 1-3 фототибли шахсларни ташкил этади. Тадқиқотимиз иштирокчиларида тошмалар асосан юз терисида (48,6%), камроқ қўл терисида (17,4%) жойлашди. Шунинг таъкидлаш керакки, биринчи гуруҳдаги беморларда терининг зарарланиши солиштирма гуруҳларга қараганда нисбатан тез-тез кузатилди ва 34,3% ни ташкил этди. Таққослаш гуруҳларида ЯХТС бўлган 17/20 беморларда ва активик кератозли 16/16 беморларда тошмалар юз терисида; 3/20 ҳолатда қўл терисида жойлашган. Биз, шунингдек, беморларнинг ҳаёти давомида иккинчи даражали қуёш ултрабинафша нурларидан қўйиш билан боғлиқ анамнезини ва уларнинг

инсоляцияга муносабатини аниқлашни муҳим деб ҳисобладик. Маълум бўлишича, БХТС ташхиси қўйилган 14/35 бемор, ЯХТС билан касалланган 7/20 бемор ва актиник кератоз билан касалланган 3/16 бемор ҳаёт давомида мунтазам ва кучли қуёш таъсирига бўлган ва II даражали куйишлар билан касалланган. Адабиётларга кўра, ЯХТС ва актиник кератоз, куйишлар ва кучли қуёш нурланишига ўзаро кучлироқ боғлиқдир. Беморларга наслий анамнез мавжудлиги ҳақида ҳам маълумотлар тўпланди. БХТС бўлган 4/35 бемор, ЯХТС бўлган 1 бемор ва тасдиқланмаган ташхиси бўлган гуруҳдаги 2 бемор ёши катта қариндошларида ўсма мавжудлигини қайд этди. БХТС билан оғриган 3/35 беморда онкоамнез борлиги аниқланган, бир беморда аввал олиб ташланган БХТС ва бир беморда ЯХТС рецидиви кузатилган. Шунини таъкидлаш керакки, ҳозирги вақтда БХТС нинг клиник шакллари қайталаниш хавфи даражасига кўра бўлинади. Нодуляр, юзаки, пигментли, инфундибуляр ва фиброэпителиал шакллар паст хавфга эга. Базал-сквамоз, склерозланувчи/морфеасимон, инфилтратив, саркоматоид дифференциацияси билан микронодуляр шакллар юқори хавф билан бирга келади. Тадқиқот иштирокчиларининг аксариятида битта ўсма элементи аниқланган, аммо актиник кератоз ташхиси қўйилган беморлар гуруҳида 7/16 (43,8%) бир нечта зарарланишлар ўчоқлари мавжуд эди. Элементларнинг ривожланиши ҳар бир гуруҳдаги беморларнинг учдан бирдан камида содир бўлган.

Тадқиқотнинг барча иштирокчиларига хосилани дерматоскопик текшируви ўтказилди. Шундай қилиб, одатда дерматоскоп билан БХТС ташхисини қўйишда, биринчи навбатда, «қон томир нақши» эътибор қаратиш лозим. Тармоқли/шоҳланган томирлар касалликнинг патогномоник белгисидир. Шунини ҳам таъкидлаш керакки, томирлар ўсманинг эритематоз фонини ҳам ташкил қилади. Гистологик жиҳатдан, белги юзаки дермадаги ўсма неоваскуляризациясига мос келади. Бироқ, БХТСнинг юзаки шаклида қон томир паттернига эътибор қаратиш ҳар доим ҳам тўғри эмас ва манифестланганига кўп бўлмаган ўсмалар бўлса, уларнинг намоён бўлиши унчалик ҳам хос эмас. Бизнинг тадқиқотимизда 24/35 беморларда шоҳланган томирлар ва 3/35 да телангиектазиялар топилган. Энг тез-тез учрайдиган белги ўсманинг эритематоз фонида (35/35, 100%), иштирокчиларнинг барчасида қайд этилган. Кўпинча қипикланиш белгилари (16/35, 45,7%) ва пастки дермадаги ўзгаришлар - қисқа оқ чизиқлар (14/35, 40%), қизил-оқ структурасиз соҳалар (8/35, 22,9%) мавжуд бўлган. Шуниси эътиборга лойиқки, ушбу тадқиқотда яраланиш рўйхатга олинмаган, гарчи кўп ҳолларда яраланиш БХТС билан бирга келади. ЯХТС ва актиник кератозли беморларда дерматоскопиянинг ўзига хос белгиси "қулупнай нақши" белгиси ҳисобланади. ЯХТС ва актиник кератозли барча беморларда эритематоз фон қайд этилган. БХТС билан солиштирганда, БХТС ва актиник кератозли беморларда десквамация аниқроқ бўлган; шунингдек, кам сонли ҳолларда (3/20 ва 8/16) гиперкератотик фолликуллар аниқланган; гиперкератоз/аморф кератин ЯХТС бўлган 6/20 беморларда ва актиник кератозли 10/16 беморларда топилган.

Шундай қилиб, ташхисни тасдиқлаш учун обектив текшириш, анамнез йиғиш ва зарарланиш ўчоғининг дерматоскопик текшируви етарли маълумотга эга эмас. Бундай ҳолда, шифокор фақат касаллик тарихи, беморни кузатиш ва зарарланиш ўчоғларининг жойлашуви каби ўзига хос бўлган клиник белгиларга таянади. Бироқ, бу маълумотларнинг барчаси аниқ ташхис қўйиш учун етарли бўлмаслиги мумкин. Юзаки пигментиз БХТСнинг дифференциал диагностикаси жуда кенг бўлиб, актиник кератоз, себореяли кератоз, Боуен касаллиги, шунингдек, псориаз, экзема ва дискоид қизил югурук каби яллиғланишли дерматозлар каби кўплаб турли хил яхши ва ёмон сифатли ўсмаларни ўз ичига олади. Бу касалликларнинг барчаси клиник жиҳатдан ҳар хил ўлчамдаги, шаклдаги ва локализациядаги эритематоз доғлар мавжудлиги билан тавсифланиши мумкин, бу эса дастлабки текширув вақтида нотўғри ташхис қўйиш эҳтимолини оширади. Тери биопсияси - энг информацион диагностика усули - инвазив усул бўлганлиги туфайли ҳар доим ҳам амалга оширилмайди, чунки кўп ҳолларда БХТС юз ва бўйинда жойлашади ва баъзи беморлар учун бу қўлланилишда ноқулайликлар туғдиради.

БХТСга шубҳа қилинган беморларда диагностика алгоритмини такомиллаштириш доирасида биз зарарланиш ўчоғини суяқ азот билан тўйинтириш ва манипуляциядан 12-24 соатдан кейин такрорий дерматоскопик текширувга асосланган БХТСни аниқлаш учун янги диагностика тестини таклиф қилдик. Янги диагностик тест БХТС бўлган 18 нафар беморда, ЯХТС билан оғриган 9 нафар беморда ва актиник кератозли 6 нафар беморда ўтказилди. Шаффоф/марваридсимон папулаларининг шаклланиши 18 беморнинг 16 тасида мусбат натижа қайд этди. Таққослаш гуруҳидаги 2 бемор ўзига хос бўлмаган натижани кўрсатди. Синовнинг ҳақиқийлигини баҳолашда биз унинг юқори ўзига хослигини, сезгирлигини, мусбат ва манфий прогнозли аҳамиятини аниқладик. Янги тестнинг афзалликлари паст инвазивлик, бажариш қулайлиги, тезкор якуний натижа ва уни таҳлил қилишдир: зарарланиш ўчоғининг периферияси бўйлаб шаффоф/марваридсимон папулаларининг шаклланиши БХТСда мусбат натижа кўрсатади. Синов механизмини асослаш учун биз барча текширилган беморларга терининг биопсиясини ўтказдик, сўнгра гистологик текширув ўтказдик. Уларнинг пайдо бўлишининг мумкин бўлган механизми шундан иборатки, тўқималарнинг шиши эпидермисга қаттиқ ёпишган ретракция зоналари бўлган базалоид тузилмаларни итариб юборади ва сиқиб чиқаради. Дерманинг сўрғичсимон хужайралари шиши туфайли элементнинг периферияси бўйлаб аста-секин папулалар ҳосил бўлади. (Суяқ азотнинг солиштирма оғирлиги  $0,808 \text{ г/см}^3$  ва қайнаш ҳарорати  $77,4 \text{ К}$  ( $-195,75 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Терига тушиб, эпидермиснинг некрозига ва натижада дерма тўқималарининг шишишига олиб келади (яллиғланишнинг иккинчи босқичи - экссудация). Периферик «палисад» кўринишидаги папулалар ҳатто БХТС нинг кеч босқичларида ҳам аниқланиши мумкин, чунки ўсманинг гистологик кўриниши эпидермис остида нок шаклидаги ўсимта тузилмаларининг тўпланиши билан ифодаланади.

Тадқиқотнинг барча иштирокчилари терининг гистологик текширувидан ўтказилди. БХТС бўлган беморларда ҳар бир ҳолатда ушбу касаллик учун патогномоник белги аниқланди - бу базал кератиноцитларнинг «палисади». Кератиноситлар - гомоген, гиперхром, ситоплазмаси сийрак ва ядроси катта хужайралардир. Иккинчи ва учинчи гуруҳдаги барча беморларда хужайрали атипия/полиморфизм борлиги аниқланди. Айнан шу белгилар узоқ вақт давомида БХТС, ЯХТС ва актиник кератознинг дифференциал ташхиси учун асос бўлиб хизмат қилади. Бироқ, муҳим жиҳат - янги ҳосиланинг локализацияси. Аксарият ҳолларда тасвирланган ўсмалар юзнинг терисида пайдо бўлади ва беморларнинг ўртача ёшининг пасайиши ва замонавий ҳаётнинг эстетик жиҳатининг популяризациясини ҳисобга олган ҳолда, ёмон сифатли ўсмага шубҳа борлигидан хабардор қилинган тадқиқорда ҳам диагностик/эксцизион тери биопсияси текширувидан ўтиш учун фақат оз сонли беморларгина рози бўлади. Бу тўлиқ ташхис қўйишни сезиларли даражада мураккаблаштиради ва шунга мос равишда беморни касаллигини бошқариш тактикасига ва унинг тикланиш вақтига таъсир қилади.

Кам инвазив диагностика тестлари одатий тестларга нисбатан потенциал устунликка эга ва бу билан ташхисни тасдиқлашдаги мавжуд бўшлиқларни тўлдириш мумкин. Шунини ҳам таъкидлаш керакки, ҳосила пайдо бўлганига кўп бўлмаган БХТС билан оғриган беморларда, ўсма эритематоз доғ билан ифодаланган бўлса, гистологик текширув ўсманинг ўзига хос белгилари ҳали шаклланмаганлиги сабабли кам маълумотли бўлиши мумкин. Шундай қилиб, гистологик текширувдан ташқари, гистокимёвий текшириш доирасида аниқроқ дифференциал диагностика мезонларини танлаш керак.

Тадқиқотнинг асосий предмети бошланғич босқичдаги базал хужайрали тери саратони бўлганлиги ва ўрганилган намуналар орасида ташхис қўйишда ёрдам берадиган ўзига хос белгиларга эга бўлмаган ўсмалар мавжудлигини ҳисобга олиб, молекуляр-гистокимёвий тадқиқот усулларида фойдаланиш мақсадида ўсма муаммоларини батафсил ўрганишда онкогенез амалга оширилди. БХТСга гумон қилинган беморларда физик текширув ва дермоскопик текширувда қон томир паттернлари энг муҳим белги ҳисобланади. Шундай қилиб, БХТС бошланишида неоваскуляризация тўқималарда гипоксия пайдо бўлиши билан боғлиқ бўлиб, бу БХТСдаги патологик жараённинг яна бир бўғинидир. Албатта, янги томирларнинг ўсиши ўсимта ривожланишининг дастлабки босқичларида, ҳатто уни визуал равишда аниқлаш мумкин бўлмаганда ҳам содир бўлади. Шунинг учун Hif-1 (гипоксия индукцияли омил-1) маркери танлаб олинди. Гистокимёвий тадқиқотлар натижаларига кўра, маркер ўсимта жараёни энг фаол бўлган эпидермисда аниқланади. Ўсимта стромаси нисбатан камдан-кам ҳолларда бўялган, аммо баъзи ҳолларда ретикуляр дермада ҳам заиф мусбат экспрессияланган. Шундай қилиб, неоваскуляризация жараёни компенсацион бошланади, деган хулосага келишимиз мумкин, яъни ўсманинг ривожланиши

билан кон томир паттерни аниқ ажралиб туради. ЯХТС ва актиник кератозли таққослаш гуруҳидаги беморларда дермада Hif-1 ифодаси аниқланмади, аммо ЯХТС билан касалланган 1 беморда кузатилди. Олинган натижаларга асосланиб, БХТСда актиник кератоз ва ЯХТС га қараганда ўсимтанинг нисбатан интенсив пролиферацияси ва прогрессивлиги бор деган хулосага келиш мумкин, бундан ташқари, ҳосил бўлган ифодадаги фарқни ҳисобга олган ҳолда, қўшимча диагностик тадқиқот сифатида маркердан фойдаланиш мумкин.

Ўсимта жараёнининг ривожланишини, шунингдек, унинг потенциал диагностик аҳамиятини баҳолаш учун лимфа томирларининг маркери бўлган Podoplanin (PDPN) танлаб олинди. Гистокимёвий тадқиқот натижаларига кўра, маркер маълум бир ўсимта учун ўзига хос хусусиятга эга эмас ва барча тадқиқот иштирокчиларида дермада (лимфатик томирларнинг эндотелиясида) ифодаланган. Шу билан бирга, диққатга сазовор томони ретикуляр дермага кириб борган базалоид ҳужайра ўчоғларининг марказий соҳаларида PDPN экспрессияси аниқланган. Неоплазма ва бошқалар кўпинча БХТС дан клиник ва гистологик жиҳатдан ажралиб турадиган яхши сифатли ўсма - трихоепителиомада маркернинг ифодаланишини қиёсий баҳолашни ўтказдилар. Тадқиқот натижалари ҳали ҳам PDPN маркерини диагностик аҳамиятга эга деб таснифлашга имкон беради, аммо БХТСни яхши сифатли ўсмалардан фарқлашда касалликнинг ривожланган босқичларида қўлланилишида ўз ўрнини топган бошқа ИГХ маркерларидан ҳам фойдаланишга тўғри келади. Кўпинча БХТС ни фолликуляр, ёғ ёки безли дифференциацияга эга бўлган аднексал ўсмалари билан ҳам дифференциал ташхисини ўтказиш керак.

## ХУЛОСА

1. Дастлабки босқичда базал ҳужайрали тери саратонининг клиник ва гистопатологик кўринишларини ўрганиш уларнинг паст спецификлигини кўрсатди. Клиник жиҳатдан ўсма турли хил локализацияларда терида эритематоз доғ мавжудлиги билан тавсифланади, бу ташхисни текширишни сезиларли даражада мураккаблаштиради. Асосий гистологик белги - эпидермисга яқин жойлашган базалоид ҳужайраларнинг «палисади» мавжудлиги, ўсимтанинг ретраксияси ва строма реакцияси белгилари эса ҳар доим ҳам аниқланмайди.

2. Дастлабки босқичда базал ҳужайрали тери саратони учун дерматоскопда эритематоз фон билан тавсифланади, чунки фаол неоваскулизация жараёни ҳали дарахтга ўхшаш томирлар ёки ўзига хос томир нақшини ташкил этувчи телангиектазиялар кўринишида тасвирланмаган бўлади.

3. Базал ҳужайрали тери саратони билан оғриган беморларда ўсимтани суяқ азот билан тўйинтиришдан олдин ва кейин кетма-кет дерматоскопия ўтказишдаги динамик ўзгаришлар элемент периферияси бўйлаб шаффоф/марваридсимон папулалар шаклланиши кўринишида аниқлаш

имконини берди. Тадқиқот натижаларига кўра, тестнинг ўзига хослиги мос равишда 88,24%, сезгирлик - 88,89%, ижобий натижа- 88,89%, манфий натижа- 78,94% ни ташкил этди. Олинган маълумотларга асосланиб, тест ҳақиқий ва амалда қўлланилиши мумкин деб тавсия этилди.

4. Базал хужайрали тери саратони билан оғриган беморларда эпидермис ва ўсма тузилмаларида Hif-1 маркерининг мусбат экспрессияси ва ясси хужайрали тери саратони ва актиник кератозда манфий экспрессияси ушбу ИГХ параметрларининг дифференциал диагностика мезонлари сифатида қўлланилишини кўрсатади. Подопланин маркерининг экспрессияси маълум бир ўсма учун ўзига хос хусусиятга эга эмас, аммо бу ўсимта инвазияси шаклида касалликнинг салбий динамикасини тахмин қилиш имконини беради.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**ЛАПАСОВ ОХУНЖОН АВАЗ ЎҒЛИ**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО  
РАКА КОЖИ В НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ**

**14.00.11 – Дерматология и венерология  
14.00.15 – Патологическая анатомия**

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

**ТАШКЕНТ – 2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2023.2.PhD/Tib1832**

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

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

**Научные руководители:**

**Азизов Баходир Садилович**  
доктор медицинских наук, доцент  
**Сидиков Акмал Абдикахарович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ваисов Адхамжон Шавкатович**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Нишанов Данияр Анарбаевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
Дерматовенерологии и косметологии РУз

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019. Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

С докторской диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № \_\_\_\_). (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.  
(протокол рассылки № \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2023 года).

**А. В. Алимов**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**К.Н. Хаитов**

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.И. Ахмедова**

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире рост заболеваемости базальноклеточным раком кожи, его ранее выявление и различные тяжелые осложнения были и остаются актуальной проблемой дерматологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...базальноклеточный рак кожи (БКРК, син.: базальноклеточная карцинома, БКК) является наиболее часто встречающейся опухолью в структуре злокачественных новообразований кожи. В структуре кератиноцитарных опухолей на долю БКК приходится 80%. В среднем инцидентность БКРК составляет 106-980 чел. на 100000 населения, причем за последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа больных...»<sup>1</sup>. Верификация диагноза часто вызывает трудности ввиду низкой специфичности клинических проявлений БКРК в дебюте.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на развитие, раннюю диагностику и лечение базальноклеточного рака кожи. В последние годы среди опухолей кожи чаще встречается базальноклеточный рак кожи, чаще плоскоклеточного рака кожи. Среди пострадавших от БКРК наблюдается преобладание мужчин старше 70 лет, среди больных БКРК возникновение обусловлено профессиональными и рекреационными факторами относительно воздействия ультрафиолета на кожу. В связи с этим особое значение приобретают описание анамнестических данных, клинической картины заболевания, ранняя диагностика с использованием дерматоскопических, гистологических, иммуногистохимических методов, а также проведение научных исследований, направленных на совершенствование комплекса мероприятий. БКРК встречается преимущественно у людей с 1-3 фототипом кожи, и локализуется на открытых для солнца участках. На сегодняшний день диагностика БКРК в дебюте все еще представляет трудную задачу, особенно это касается поверхностной беспигментной формы опухоли. Дерматоскопия существенно улучшила процесс постановки диагноза БКК. Однако вероятность ошибочной диагностики при БКРК в начальной стадии также остается высокой.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, в частности, на раннюю диагностику, совершенствование методов лечения и профилактики заболевания и достигаются определенные результаты. В поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень первоочередные задачи направлены на «...создание эффективной системы профилактики и раннего выявления онкологических заболеваний, укрепление материально-технической базы и кадрового потенциала...»<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502149/>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси президентининг 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866-сонли «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик хизмат кўрсатишни такомиллаштириш чора тadbирлари тўғрисида»ги Қарори

При реализации этих задач разрабатываются современные лечебно-диагностические и лечебные методы раннего выявления рака кожи, особенно базальноклеточного рака кожи, профилактики различных тяжелых осложнений и улучшения качества жизни больных за счет их широкого применения.

Указ Президента Республики Узбекистан от 10 ноября 2020 года №ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения пути дальнейшего повышение эффективности медико-профилактической помощи». Указы Президента Республики Узбекистан от 27 мая 2021 года №ПП-5130 «О дальнейшем совершенствовании системы оказания населению гематологических и онкологических услуг», от 28.07.2021 года №ПП-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранение», направленные на реформирование системы здравоохранения и настоящее диссертационное исследование связано с реализацией задач, определенных в Постановлении Президента от 11 ноября 2021 года №ПП-6 «О дополнительных мерах по повышению качества медицинских услуг населению и дальнейшему повышению компетентности кадров в сфере здравоохранения» и другими нормативно-правовыми документами, связанными с этой деятельностью.

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

**Степень изученности проблемы.** В мире описание БКК было представлено еще в древности, до сих пор точная верификация и борьба с опухолью являются актуальной задачей современной клинической практики. Зачастую врачи при работе с пациентом с подозрением на БКК ограничены лишь дерматоскопией или инцизионной/ эксцизионной биопсией. Подозрение на БКК может быть сформировано клинически в случае прогрессивного течения опухоли, когда значительная часть тканей уже вовлечена в патологический процесс. Сформированные дерматоскопические признаки и паттерны БКК увеличили возможность правильной постановки диагноза (Hutcheson A.C., 2005), но вероятность ошибочной диагностики в начальной стадии все же остается высокой. В последние годы наблюдается большой рост в области медицинской генетики, широкое распространение получили и методы молекулярно-генетических исследований. Таким образом, благодаря изучению генетического профиля и экспрессии ряда белковых молекул было изучено, что БКРК воспроизводит путь эмбрионального развития клеток, имеющих большое сходство с фолликулярным эпителием (Youssef K.K. et al., 2012). При онкогенезе БКРК раковые клетки появляются при формировании опухоли, но в этот период клинические симптомы отсутствуют (K.K. Youssef, G. Larouge, K. Bouvrée et al., 2012).

В странах СНГ в последние годы проведено множество исследований по изучению базальноклеточного рака кожи и других эпителиальных и пиг-

ментных опухолей (Чупров И.Н., Сыдилов А.А., Заславский Д.В., Насыров Р.А., 2021). Разработаны иммуногистохимические и генетические методы обследования больного, широко применяются вопросы дифференциальной диагностики опухолевого процесса в дебюте заболевания (Кирпичёва Л, и др. 2017).

В Узбекистане результаты проведенных научно-исследовательских работ раскрыли своевременную раннюю диагностику, некоторые клинические и патофизиологические аспекты БКРК и роль дерматоскопии в его диагностике (Солметовой М.Н.2023).

Следует отметить, что, несмотря на наличие множества исследований по БКРК, вопрос раннего выявления базального рака кожи остается сложным. Важнейшей проблемой дерматовенерологии и дерматоонкопатологии остается тот факт, что заболевание встречается преимущественно у лиц трудоспособного населения, сложность диагностики на начальном этапе заболевания и отсутствие эффективных методов лечения. Существует необходимость выяснения патогенеза базальноклеточного рака кожи с клинической, дерматоскопической, патоморфологической и иммуногистохимической точек зрения, разработки новых методов диагностики, что обосновывает актуальность темы данной диссертации.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института №011900257 «Разработка и совершенствование инновационных методов ранней диагностики, лечения и профилактики основных стоматологических и др. заболеваний с учетом влияния факторов внешней среды»(2020-2024).

**Целью исследования** является разработка и оптимизация ранних диагностических критериев базальноклеточного рака кожи, с учетом его клинических, дерматоскопических, патогистологических и иммуногистохимических характеристик.

**Задачи исследования:**

оценить клинические и гистопатологические проявления базальноклеточного рака кожи в начальной стадии;

определить и сопоставить различные дерматоскопические признаки базальноклеточного рака кожи в начальной стадии;

разработать и обосновать метод ранней диагностики базальноклеточного рака кожи с помощью криодеструкции и дерматоскопии;

определить значимость иммуногистохимических маркеров Hif-1 и podoplanin в вопросах верификации диагноза БКРК.

**Объектом исследования** в качестве объекта исследования были взяты 80 больных с подозрением на БКРК Республиканской клинической больницы кожных и венерологических болезней и клиники педиатрического медицинского университета Санкт-Петербурга.

**Предмет исследования:** В качестве объекта исследования были взяты биоптаты кожи пациентов.

**Методы исследования.** При проведении исследований применялись общеклинические, дерматоскопические, патогистологические, иммуногистохимические и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

дифференциально-диагностическими признаками доказано патогистологическое подтверждение раннего диагноза в начальной стадии БКРК: «палисад» базальных кератиноцитов по периферии опухоли в 88,75% (71/80) и наличие феномена ретракции опухоли.

доказано, что у больных базальноклеточным раком кожи экспрессия маркера Hif-1 в эпидермисе и опухолевых структурах при четком положительном результате, отрицательная экспрессия у больных плоскоклеточным раком кожи и актиническим кератозам, а также тот факт, что маркеры podoplanin не имеют специфический признак для четкого новообразования, но при инвазивной форме заболевания показатели отрицательной динамики могут оцениваться как дифференциально-диагностические критерии;

С помощью нового диагностического теста, разработанного для выявления базальноклеточного рака кожи на начальной стадии, путем проведения дерматоскопического исследования поверхности опухоли до и после орошения было обнаружено прозрачных/перламутровых папул по периферии опухоли и специфичность теста соответственно составила 88,89%, это доказано;

при базальноклеточном раке кожи «палисад» базальных кератиноцитов, выявляемый по периферии опухоли при гистологическом и дерматоскопическом исследовании, феномен ретракции опухоли, признаки прозрачных/перламутровых папул, сравнительная оценка больных с опухолевыми заболеваниями, сходными с базальноклеточного рака кожи и ряда дерматозов с применением разработанного комплекса мероприятий.

**Практические результаты исследования:**

разработан простой и надежный тест на выявление БКРК в начальной стадии, заключающийся в последовательной дерматоскопии до и после орошения опухоли жидким азотом;

учёт полученных данных позволяют проводить дифференциальную диагностику БКРК как со схожими опухолями, так и с рядом дерматозов;

сокращение времени между первичным обращением пациента и проведением лечебных мероприятий позволяет снизить объем повреждения тканей при иррадиации опухолевых структур, которые подвержены периферическому росту с разрушением прилежащих органов и тканей;

внедрение в практику врача нового диагностического теста привело к сокращению сроков верификации диагноза при подозрении на БКРК, позволит улучшить комплаентность пациента ввиду отсутствия необходимости хирургического иссечения опухоли, сократить сроки лечения, уменьшить объем лечебно-диагностических манипуляций и затраты в рамках терапии, а также снизить риск рецидивов.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена достаточным и репрезентативным объемом выборок обследованных пациентов и использованием современных взаимодополняющих методов диагностики, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов выполненных разноплановых исследований; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость полученных результатов заключается в том, что оценка и сопоставление клинических, дерматоскопических, гистологических и гистохимических данных вносит новые данные об онкогенезе и динамике патологических изменений при формировании БКРК. Совокупный анализ данных, полученных при дерматоскопическом, гистологическом и гистохимическом исследованиях, позволяет точно поставить диагноз БКРК на ранней стадии заболевания.

Практическая значимость работы заключается в том, что новые диагностические критерии вносят большой вклад в вопросы ранней верификации диагноза БКРК. Полученные результаты при проведении нового диагностического теста на выявление БКРК методом последовательной дерматоскопии до орошения опухоли жидким азотом и через 12 часов после этой процедуры позволяют считать метод валидным и практически применимым. Представленный для диагностики иммуногистохимический (ИГХ) маркер Nif-1 — фактор транскрипции, индуцируемый гипоксией — в совокупности с клиническими, дерматоскопическими и гистологическими проявлениями повышает точность постановки диагноза и помогает в вопросах дифференцировки БКРК уже в начальной стадии от других эпителиальных опухолей и воспалительных дерматозов.

**Внедрение результатов исследования.** согласно заключению №12 экспертного совета Ташкентского государственного стоматологического института от 20 августа 2023 (направлено письмо Ташкентского государственного стоматологического института Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 8 октября 2022 года №03-1483 о внедрение научных разработок и инноваций для других учреждений здравоохранения).

*первая научная новизна:* дифференциально-диагностическими признаками доказано патогистологическое подтверждение раннего диагноза в начальной стадии БКРК: «палисад» базальных кератиноцитов по периферии опухоли в 88,75% (71/80) и наличие феномена ретракции опухоли, было внедрено в практику с соответствием с приказом №38-П от 29 августа 2022 Республиканского кожно-венерологического клинической больницы и №53 от 13 сентября 2022 г Республиканского специализированного центра онкологии и радиологии Ташкентского областного филиала. **Социальная эффективность научной новизны** состоит из следующего: внедрение новых клинико-морфологических, дифференциальных признаков на начальном этапе

предотвратило переход болезни в опасную стадию, возможное развитие тяжелых осложнений, сократило продолжительность диагностик и лечения в короткие сроки. **Экономическая эффективность научной новизны** состоит из следующего: в раннем эритематозно-пятнистом периоде базальноклеточного рака кожи в результате криогенного воздействия ранняя клинкомиорфологическая, дифференциальная диагностика и раннего начала целенаправленного лечения экономия средств 36 240 000 сум для гистологической и лабораторной диагностики в клинике достигнуто за счет 80 больных; **Заключение:** с помощью новых методов диагностики базальноклеточного рака кожи на начальной стадии выявлены клинкомиорфологические признаки сэкономлено 453 000 сум за счет 1 пациента.

*вторая научная новизна:* у больных базальноклеточным раком кожи маркер Nif-1 экспрессируется с явным положительным результатом в эпидермисе и опухолевых структурах, отрицательным – у больных плоскоклеточным раком кожи и актиническим кератозом, а также тем, что маркеры podoplanin не обладают специфической специфичностью. Признаком явного новообразования, но заболевания при инвазивной форме опухоли. Доказано, что показатели отрицательной динамики можно оценивать как дифференциально-диагностические критерии, было внедрено в практику с соответствии с приказом №38-П от 29 августа 2022 Республиканского кожно-венерологического клинической больницы и №53 от 13 сентября 2022 г Республиканского специализированного центра онкологии и радиологии Ташкентского областного филиала. **Социальная эффективность научной новизны** состоит из следующего: использование маркеров Nif-1и podoplanin с помощью иммуногистохимических показателей позволяет определить уровень развития базальноклеточного рака кожи на ранней стадии у пациентов, у которых гистология не правильно диагностирована, что снижает трудоспособность, восстанавливает социальные отношения. В коллективе, влияет на психическое состояние больного, исключает возникновение тяжелых осложнений, создает возможность улучшить качество социальной жизни. **Экономическая эффективность научной новизны** состоит из следующего: в результате неправильного диагноза у части больных после гистологического и общеклинического обследования стоимость повторного осмотра и повторного обследования составила 2 400 000 сум, стоимость иммуногистохимических исследований снижена до 1 765 000 сум, у 33 пациентов достигнута экономия средств в размере 20 955 000 сум на одного пациента. **Заключение:** выявление иммуногистохимических маркеров для ранней диагностики базальноклеточного рака кожи на начальной стадии позволило сэкономить 635 000 сум за счет 1 пациента.

*третья научная новизна* с помощью нового диагностического теста, разработанного для выявления базальноклеточного рака кожи на начальной стадии, было установлено, что по периферии опухоли при дерматоскопическом исследовании поверхности опухоли до и после криотерапии образуются прозрачные/перламутровые папулы, а также специфичность метода. Тест со-

ставил 88,89%, было внедрено в практику с соответствии с приказом №38-П от 29 августа 2022 Республиканского кожно-венерологического клинической больницы и №53 от 13 сентября 2022 г Республиканского специализированного центра онкологии и радиологии Ташкентского областного филиала. **Социальная эффективность научной новизны** состоит из следующего: новый метод, используемый в диагностике базальноклеточного рака кожи, выявляет ранние стадии заболевания, улучшает качество жизни пациентов, сокращает продолжительность заболевания, предупреждает возникновения осложнений и повышает эффективность лечения. **Экономическая эффективность научной новизны** состоит из следующего: в связи с необходимостью проведения гистологического и общеклинического исследования, повторные осмотры потребовали обращения пациента к врачу до 4 раз и составили 2 400 000 сум, применение рекомендованного нового криогенно-дерматоскопического метода диагностики позволило снизить данную стоимость до 2 048 500 сумов, у 28 пациентов из 80 достигнута экономия средств в размере 28 120 000 сумов. **Заключение:** новый удобный и простой диагностический тест, разработанный с целью ранней диагностики базальноклеточного рака кожи, позволил сэкономить 351 500 сум за 1 пациента при начальной эритематозной форме заболевания.

*четвертая научная новизна* при базальноклеточного раке кожи «палисад» базальных кератиноцитов, выявляемый по периферии опухоли при гистологическом и дерматоскопическом исследовании, феномена ретракции опухоли, прозрачные/перламутровые папулы, а также при сравнительной оценке больных с опухолевыми заболеваниями, сходными с базальноклеточными. Рака кожи и ряда дерматозов с использованием признаков разработанного комплекса мероприятий, было внедрено в практику с соответствии с приказом №38-П от 29 августа 2022 Республиканского кожно-венерологического клинической больницы и №53 от 13 сентября 2022 г Республиканского специализированного центра онкологии и радиологии Ташкентского областного филиала. **Социальная эффективность научной новизны** состоит из следующего: дифференциально-диагностические признаки заболевания в виде начального эритематозного пятна базальноклеточного рака кожи со сходными новообразованиями и различными дерматозами позволяют правильно и рано выявлять раковые заболевания кожи, улучшать качество жизни больных. **Экономическая эффективность научной новизны** состоит из следующего: при сравнительном сравнении базальноклеточного рака кожи с другими новообразованиями и аналогичными дерматозами гистологические и общеклинические исследования в связи с необходимостью повторных обследований потребовали обращения больного к врачу до 4 раз и составили 2 400 000 сумов, от применения рекомендованного нового иммуногистохимического и криогенно дерматоскопического метода диагностики данная стоимость снижена до 2 048 500 сум, за счет 80 пациентов сэкономлено 28 120 000 сум. **Заключение:** разработка дифференциально-диагностических признаков позволила провести раннюю диагностику рака

кожи на начальной стадии, когда отсутствуют четкие клинические признаки, и сэкономить 351 500 сумов на 1 пациента.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований обсуждались на 4 научных конференциях, в том числе 3 международных и 1 республиканской научно-практической.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, опубликовано 6 статей в научных изданиях, в том числе в 2 Республиканских и 4 статьи в зарубежных журналах, в которых основные научные результаты диссертаций ВАК РУз были рекомендованы для публикации.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы, приложений. Объем диссертации составляет 119 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновываются актуальность и необходимость проведения исследований, охарактеризованы цели и задачи, объект и предмет исследований, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное состояние проблемы базальноклеточного рака**», проведен анализ современных данных по базальноклеточному раку, его этиопатогенеза, диагностики, эволюции взглядов на клинические формы и лечение, а также клинические, дерматоскопические особенности базальноклеточного рака кожи, генетический профиль, гистопатология и иммуногистохимия как метод диагностики базальноклеточного рака по отечественной и зарубежной литературе.

Во второй главе диссертации, называющейся «**Общая характеристика клинического материала и методов обследования**», описаны материалы и методы исследования. Исследование основано на клинико-инструментальном и лабораторном обследовании больных, обратившихся в Республиканскую кожно-венерологическую клиническую больницу и клинические база, Санкт-Петербург Педиатрический медицинский университет за период с 2020 по 2022 г. 80 пациентов (49 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 39 до 87 лет были обследованы и включены в исследование. Критерием включения являлась клиническая картина (наличие у них эритематозного пятна розового цвета с неровными четкими границами и возможным незначительным шелушением на поверхности). На начальном этапе всем пациентам были проведены сбор анамнеза, объективный осмотр, дерматоскопия, а также диагностическая биопсия кожи из очага поражения. Последующим этапом исследова-

ния стало формирование нового диагностического алгоритма БКК на ранней стадии, а именно разработка нового диагностического теста и определение диагностически значимых ИГХ-маркеров.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и дерматоскопии все пациенты были разделены на четыре группы. В первую группу были включены 35 пациентов с клиническим диагнозом «базальноклеточный рак кожи», во вторую — 20 больных с плоскоклеточным раком кожи, в третью — 16 больных актиническим кератозом. В четвертую группу с неverified диагнозом были определены 9 пациентов. Половозрастная характеристика участников исследования по всем группам приведена в 1 таблице.

**Таблица 1.**

**Половозрастная характеристика участников исследования по всем группам**

Характеристика	БКРК (n = 35)	ПКРК (n = 20)	Актинический кератоз (n = 16)	Неverified диагноз (n = 9)
Возраст пациентов, лет	48–87 (65,87)	48–78 (61,55)	39–70 (56,5)	48–67 (58,4)
Пол:				
– мужчины	21	10	10	6
– женщины	14	10	6	3

Следующим этапом была проведена проверка нормальности распределения групп по возрасту с использованием критерия Шапиро — Уилка.

Клиническая и дерматоскопическая оценки новообразования проводились с использованием дерматоскопа HEINE DELTA 20T Dermatoscope Dermlite DL3N (Heine Optotechnik GmbH & Co.KG, Германия) и 10-кратного оптического увеличения DermLite Foto II Pro (Samsung Electronics Co., Ltd., Yeongtong-Gu. Сувон-Ши, Южная Корея).

Всем пациентам была проведена процедура криотерапии. Через 12 часов после процедуры проводили динамическую оценку клинических и дерматоскопических признаков относительно изначальных, а затем иссекали новообразование с целью определения гистологических изменений, связанных с процедурой, и верификации диагноза. В случае формирования полупрозрачных или перламутровых папул тест считался положительным. Биопсия кожи и гистологическое исследование были выполнены всем участникам исследования. Манипуляции проводились стандартным способом. Приготовленные срезы были окрашены гематоксилином и эозином. Основными критериями, подлежащими оценке, были изменения в эпидермисе (степень атипии кератиноцитов), а также наличие «гнезд» опухолевых клеток, степень и тип распространения опухоли, край резекции и воспалительный инфильтрат.

Иммуногистохимическое исследование было проведено проспективно с 2020 по 2022 г. Для этого были использованы биологические материалы от 31 пациента (парафиновые блоки) с диагнозами «базальноклеточный рак кожи» (n = 18), «плоскоклеточный рак кожи» (n = 9) и «актинический кератоз»

(n = 6). Приготовление гистологических срезов из парафиновых блоков производилось на микротоме (MICROMHM-325-2, Германия). Экспрессию маркеров Hif-1, podoplanin оценивали с помощью определения количества и интенсивности окраски гранул коричневого цвета в эпидермисе и в дерме в разных структурах клеток и интерстиция. Для контроля окрашивания была проведена отрицательная проба — срезы окрашивались без применения первичных антител. Оценка выраженности экспрессии маркеров Hif-1, podoplanin проводилась полуколичественным методом в 4 полях зрения при увеличении x400 (производился подсчет числа окрашенных клеток).

Статистический анализ полученных результатов проводился методом вариационной статистики, использовалась программа SPSS Statistics 21.0, с применением критерия Шапиро — Уилка, U-критерий Манна — Уитни. Оценка корреляций проводилась с использованием коэффициента Спирмена. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Данные представлены в виде медиан с указанием минимума и максимума («медиана (минимум–максимум)»), среднего  $\pm$  ошибка среднего.

В третьей главе диссертации **«Результаты собственных исследований»** проведен анализ собственных исследований. Все пациенты имели схожую клиническую картину: процесс поражения кожи носил ограниченный характер и был представлен единичными эритематозными пятнами/бляшками розового цвета с четкими границами с локализацией на коже лица или кистей, реже — туловища. На поверхности элементов определялось незначительное шелушение. У всех пациентов жалобы на субъективные ощущения (зуд/жжение/боль) в области очага поражения отсутствовали.

На основании данных, полученных в ходе объективного осмотра, сбора анамнеза и дерматоскопического исследования, пациентам был выставлен клинический диагноз, который был верно верифицирован в 55% случаев (n = 44), а после совокупного анализа результатов осмотра, дерматоскопии, гистологического исследования и результатов проводимой терапии — в 88,75% (n = 71). В частности, диагноз «базальноклеточный рак кожи» был выставлен в 43,75% случаев (35/80), «плоскоклеточный рак кожи» — в 25% случаев (20/80), «актинический кератоз» — в 20% (16/80).

На основании данных объективного осмотра, анамнеза, лабораторных исследований все участники были разделены на 4 группы. В первую группу вошли 35 пациентов с диагнозом «базальноклеточный рак кожи», во вторую группу — 20 пациентов с плоскоклеточным раком кожи, в третью группу — 16 пациентов с актиническим кератозом и в четвертую группу были включены пациенты с неверифицированным диагнозом.

В первую группу вошли 35 пациентов (21 мужчина и 14 женщин, в возрасте от 48 до 87 лет, средний возраст — 65,87 лет). Клинические проявления больных этой группы характеризовались наличием плоского эритематозного пятна/бляшки розового цвета с четкими границами диаметром до 2 см (n = 35/35, 100%)

У 16 (46%) пациентов отмечалось шелушение на поверхности элементов. У 17 (48,5%) больных элементы были расположены на коже лица (68,6%), у 6 — в области тыльной поверхности кистей (17,14%), у 12 пациентов новообразование было локализовано на коже туловища (34,3%). 27 пациентов (77%) пришли на консультацию по поводу новообразования в течение 1 месяца после того, как отметили его появление, остальные 23% в среднем обратились за помощью через 2 месяца, 4 пациента (11,4%) имели наследственный анамнез. 10 из 35 (28,6%) пациентов отмечали увеличение элементов в размере. 1 пациент ранее уже проходил обследование и лечение по поводу базальноклеточного рака кожи, причем рецидив опухоли произошел на месте первичного новообразования, подвергнутого хирургическому иссечению. 14 больных первой группы (40%) имели ожоговый анамнез — получали ожог с формированием буллы.

Во вторую группу вошли 20 пациентов (10 женщин и 10 мужчин в возрасте от 48 до 78 лет, средний возраст — 61,55 лет). У пациентов этой группы в 100% (20/20) случаев высыпания были представлены эритематозной бляшкой розового цвета с четкими границами и различной формы. Стоит отметить, что на поверхности элемента отмечалось более интенсивное шелушение, чем у пациентов первой группы, у 16 человек (16/20, 80%)

Высыпания у большинства пациентов были локализованы на коже лица, в частности в височных и лобной областях (17/20, 85%), у 3 пациентов из 20 новообразование было расположено на тыльной поверхности кистей (15%). У 1 пациента второй группы (5%) выявлен наследственный анамнез. На момент первичного осмотра четверо пациентов (4/20, 20%) отмечали медленный рост элемента по периферии. У 1 пациентки второй группы ранее был выявлен ненаследственный рак молочной железы, в связи с чем она получала хирургическое и химиотерапевтическое лечение, а в настоящее время проходит регулярное обследование и состоит на учете у онколога. 7 пациентов (7/20, 35%) в анамнезе имели солнечные ожоги и длительную инсоляцию.

В третью группу вошли 16 пациентов (6 женщин и 10 мужчин в возрасте от 39 до 70 лет, средний возраст — 56,5 лет). У всех пациентов этой группы высыпания были представлены эритематозными пятнами красного цвета с интенсивным шелушением на поверхности и гетерогенной окраски. По сравнению с 1-й и 2-й группами, у пациентов третьей группы было зарегистрировано шелушение в 100% случаев (16/16). Никто из участников 3-й группы не предъявлял жалобы на субъективные ощущения в пределах очагов поражения (0/16, 0%). У всех участников этой группы высыпания были локализованы на коже лица (16/16, 100%). Трое отмечали постепенную прогрессию элементов в виде их увеличения в размере (3/16, 18,8%)

Четвертую группу составили пациенты с неверифицированным клиническим диагнозом. Среди них было 6 мужчин и 3 женщины в возрасте от 48 до 67 лет, средний возраст — 58,4 лет. У всех участников группы высыпания носили ограниченный характер и были представлены эритематозным плоским пятном розового/красного цвета с четкими границами и различной формы. Шелушение на поверхности элемента отмечалось у 3 пациентов (33%). У

7 пациентов (77,8%) элемент был расположен на коже лица, в то время как у 1 — на коже левой кисти (11%) и у 1 — в области спины (11%). Двое пациентов (2/9, 22%) имели наследственный анамнез. Никто из участников 4 группы не предъявлял жалоб на субъективные ощущения. Один пациент (11%) отмечал рост образования перед первичным визитом в клинику.

Всем участникам исследования на этапе первичного визита была проведена дерматоскопия очага поражения. У всех пациентов был отмечен эритематозный фон очагов поражения.

Среди участников первой группы наиболее часто встречающимся признаком были разветвленные (древовидные) сосуды, которые отмечались у 24/35 пациентов (68,6%). Данный признак характеризует сосудистый паттерн новообразования. На эритематозном фоне также в ряде случаев (8/35, 22,9%) отмечались блестящие красно-белые бесструктурные области. Характерные для длительно существующих базалиом телеангиоэктазии были отмечены в 3 случаях из 35 (8,6%). Также часто регистрировались короткие белые полосы — в 14 случаях из 35 (40%). Поверхностные белые/желтые чешуйки были найдены у 16 пациентов (45,7%). У одного пациента были обнаружены листовидные области (2,9%). Пигментные структуры — были обнаружены у 1 пациента (2,9%), они включали множественные серо-голубые глобулы, точки и серо-голубые гнезда.

У всех пациентов второй группы в первую очередь был отмечен эритематозный фон очагов поражения (20/20, 100%). Для пациентов этой группы был выделен отдельный дерматоскопический паттерн — «клубничный паттерн». Он отмечался у 18/20 больных (90%). Также примечательно, что у всех без исключения отмечались поверхностные белые/желтые чешуйки (20/20, 100%). У большинства пациентов были зафиксированы концентрические структуры (15/20, 75%), блестящие красно-белые бесструктурные области (11/20, 55%). У 8 пациентов из 20 были обнаружены короткие белые полосы (40%), у троих — разветвленные сосуды (15%) и сосуды, окружающие волосяной фолликул. Гиперкератотичные волосяные фолликулы обнаруживались у троих пациентов (3/20, 15%), у 6/20 отмечался гиперкератоз/аморфный кератин. Изъязвления были найдены у 4/20 пациентов (20%), у одного — множественные мелкие эрозии (5%).

Среди пациентов третьей группы также главными признаками являлись эритематозный фон очагов поражения и «клубничный паттерн», последний был обнаружен у всех участников группы (16/16, 100%). У 2 пациентов отмечались бесструктурные красно-белые области (2/16, 12,5%). У большинства участников группы были найдены признаки гиперкератоза: поверхностные белые/желтые чешуйки (13/16, 81,25%), гиперкератоз/аморфный кератин (10/16, 62,5%), гиперкератотичные фолликулы (8/16, 50%). У 4 пациентов были зарегистрированы короткие белые полосы (4/16, 25%), у одного (1/16, 6,25%) — множественные мелкие эрозии, у одного — изъязвление (1/16, 6,26%).

Пациенты четвертой группы также демонстрировали эритематозный фон очагов поражения (9/9, 100%). У 5 пациентов отмечались короткие белые полосы (56%), у 4 — красно-белые блестящие бесструктурные области, у 2 — листовидные области (22%), у одного — концентрические структуры (11%). Разветвленные сосуды были найдены у троих пациентов (3/9, 33%), телеангиоэктазии — у 1 (1/9, 11%), а сосуды, окружающие волосяной фолликул, — у 3 пациентов (3/9, 33%). Среди пигментных включений были обнаружены серо-голубые гнезда у 2 пациентов (22%), точки — у 3 пациентов (33%), множественные серо-голубые глобулы — у 2 пациентов (22%). Гиперкератоз был отмечен у 2 индивидуумов (2/9, 22%), поверхностные белые и желтые чешуйки — у 4 человек (44%).

Результаты нового диагностического теста на определение базальноклеточного рака кожи. Исследование с применением нового диагностического теста на определение БКРК было проведено проспективно. В нем приняли участие 18 пациентов первой группы (10 мужчин и 8 женщин, средний возраст — 63,5 лет) с клиническим диагнозом «базальноклеточный рак кожи», 9 пациентов второй группы (6 мужчин и 3 женщины, средний возраст — 61,9 лет) с клиническим диагнозом «плоскоклеточный рак кожи» и 6 пациентов третьей группы (3 мужчин и 3 женщины, средний возраст — 59,6 лет) с клиническим диагнозом «актинический кератоз».

При оценке тканевых изменений посредством дерматоскопии через 12–24 часов после орошения очага поражения жидким азотом формирование полупрозрачных/перламутровых папул по периферии очага поражения произошло у 16/18 больных первой группы (89%). Причем у 11 пациентов (11/16, 68,75%) отмечались перламутровые папулы, у 5 — полупрозрачные (7/18, 31,25%). Во второй группе у 7 больных из 9 (78%) результат был отрицательным, в то время как у 2 — неспецифический (22%). Пациенты третьей группы показали отрицательный результат (6/6, 100%).

Таким образом специфичность теста составила 88,24%, чувствительность — 88,89%, положительная прогностическая значимость — 88,89%, отрицательная прогностическая значимость — 78,94%. По полученным данным тест можно признать валидным и практически применимым.

Для контроля результатов после выполнения теста всем исследуемым была проведена биопсия кожи из очага поражения. В рамках гистологического обоснования механизма работы теста было выявлено, что в его основе лежит феномен ретракции опухоли. В результате орошения новообразования жидким азотом в течение 12–24 часов формируется неспецифическая воспалительная реакция, вследствие которой развивается стромальный отек. На фоне разности в плотности тканей стромы и опухолевых гнезд происходит вытеснение опухолевой ткани вверх и формируется щель между базалоидными гнездами и стромой, что дерматоскопически соответствует образованию полупрозрачных/перламутровых папул.

Результаты гистологического исследования. Гистопатологическое исследование было проведено всем 80 больным. В процессе анализа гистологических препаратов было проведено изолированное («слепое») патоморфоло-

гическое исследование, по результатам которого верно верифицировать диагноз удалось в 88,75% случаев (71/80). В частности, диагноз «базальноклеточный рак кожи» был выставлен в 43,75% случаев (35/80), «плоскоклеточный рак кожи» - в 25% случаев (20/80), «актинический кератоз» - в 20% (16/80). У 9 пациентов диагноз патоморфолога, не соответствовал окончательному. Были выделены три основные группы исследуемых: базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи и актинический кератоз.

У всех пациентов первой группы определялся патогномоничный для БКРК признак - «палисад» из базальных кератиноцитов (35/35, 100%), также у подавляющего большинства были выявлены искусственные щели, или феномен ретракции опухоли (32/35, 91,4%). В одном случае у пациента определялась клеточная атипия/полиморфизм (1/35, 2,9%), также нечасто выделялись апоптотичные клетки (5/25, 14,3%) и митозы (8/35, 22,9%). У большинства пациентов опухоль была ограничена сосочковой дермой (29/35, 82,9%), а инвазия в ретикулярную дерму наблюдалась у 6 индивидуумов (6/35, 19,4%). У одного пациента было зарегистрировано наличие меланоцитов (1/35, 2,9%). Гиперкератоз определялся у половины обследованных (16/35, 45,7%). Еще один характерный для БКРК признак - опухолевая неоваскуляризация поверхностных слоев дермы - был выявлен в 31 случае (31/35, 88,6%). У всех пациентов соотношение опухолевой паренхимы к строме составило  $>1$  (35/35, 100%), в 8 случаях отмечался стромальный фиброз дермы (8/35, 22,8%). У большинства пациентов воспалительный инфильтрат был представлен лимфоцитами (30/35, 85,7%), гистиоцитами (30/35, 85,7%), в одном случае отмечались меланофаги (1/35, 2,9%). У 29 участников группы толщина опухоли составила менее 1 мм (29/35, 82,6%), у 6 - до 2 мм (6/35, 19,4%), инфильтративный рост также отмечался у 6 больных (6/35, 19,4%). Стоит отметить, что «палисад» из базальных кератиноцитов и наличие искусственной щели являются патогномоничными признаками БКРК, и они определялись у подавляющего большинства больных первой группы.

Тканевые изменения пациентов второй группы включали: клеточную атипию/полиморфизм (20/20, 100%); наличие апоптотичных клеток (3/20, 15%), наличие митозов (5/20, 25%); ограничение сосочковой дермой (16/20, 80%), наличие инвазии в ретикулярную дерму (4/20, 20%), изъязвление - умеренную и выраженную деструкцию эпидермиса в 5 случаях из 20 (25%); гиперкератоз (20/20, 100%); роговые кисты (4/20, 20%); опухолевую неоваскуляризацию поверхностных слоев дермы (3/20, 15%); стромальный фиброз дермы в 4 случаях из 20 (20%); диффузный дермальный фиброз (1/20, 5%); инфильтрат был представлен лимфоцитами и гистиоцитами в каждом конкретном случае (20/20, 100%); толщину опухоли до 1 мм (16/20, 80%); толщину опухоли до 2 мм (4/20, 20%); соотношение опухолевой паренхимы к строме  $>1$  (20/20, 100%); инфильтративный рост (20/20, 100%). Отличительным гистологическим признаком пациентов второй группы было наличие анаплазии/полиморфизма кератиноцитов различной степени.

При анализе гистологических препаратов пациентов третьей группы были обнаружены следующие признаки: клеточная атипия/полиморфизм (16/16, 100%); апоптотичные клетки (2/16, 12,5%); наличие митозов (9/16, 56,25%); ограничение сосочковой дермой (16/16, 100%); изъязвление - умеренная и выраженная деструкция эпидермиса была обнаружена в 1 случае (1/16, 6,25%); гиперкератоз (16/16, 100%); опухолевая неоваскуляризация поверхностных слоев дермы (2/16, 12,5%); воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами и гистиоцитами у всех пациентов (16/16, 100%); толщина опухоли до 1 мм (16/16, 100%).

Окончательный диагноз, сформированный на основании результатов объективного осмотра, гистологического исследования и ответа на проводимую терапию, позволил верифицировать нозологии четвертой группы исследуемых: 4 пациента имели пигментную форму БКК, у двоих была обнаружена болезнь Боуэна (22%), у одного - лихеноидный кератоз (11%), у 2 больных был выявлен экзематид (22%).

Результаты иммуногистохимического исследования. По результатам ИГХ-исследования у всех пациентов первой группы ( $n = 18/18$ , 100%) была зарегистрирована положительная экспрессия маркеров Hif-1 и podoplanin (PDPN). В эпидермисе зафиксирована выраженная экспрессия маркера Hif-1 у пациентов с БКПК в 14 случаях из 18 (77,8%), в то время как у 4/18 (22,2%) пациентов — умеренно положительная. В дерме экспрессия маркера определялась как выраженная в 8/18 (44,4%) случаях, как слабоположительная — в 7/18 (38,9%) случаях и не определялась в 3/18 (16,7%) случаях.

Также у всех пациентов первой группы ( $n = 18/18$ , 100%) была выявлена положительная экспрессия различной степени выраженности маркера PDPN. У 13/18 (72,2%) пациентов определялась фокальная умеренная экспрессия PDPN в базальном слое эпидермиса, в то время как у 5/18 (27,8%) пациентов — маркер в эпидермисе не определялся. У всех пациентов с БКПК была выявлена умеренная экспрессия PDPN в дерме в эндотелии лимфатических сосудов. У 7 пациентов (38,9%) определялась слабовыраженная экспрессия PDPN в центральных участках гнезд базалоидных клеток, которые были расположены в дерме.

У пациентов с ПКПК в эпидермисе реакция с антителами к антигенам Hif-1 была отрицательной в подавляющем большинстве случаев и определялась как слабоположительная только у 1 индивидуума (1/9, 11%). В дерме у всех пациентов второй группы ( $n = 9$ , 100%) была получена отрицательная экспрессия маркера Hif-1. PDPN экспрессировался в дерме у всех пациентов с диагнозом ПКПК ( $n = 9/9$ , 100%). Реакция определялась как слабоположительная и была выявлена в области лимфатических сосудов ретикулярной и сосочковой дермы. В эпидермисе экспрессия PDPN была отрицательной в 9 из 9 случаев (100%).

У пациентов третьей группы с диагнозом «актинический кератоз» экспрессия маркера Hif-1 в эпидермисе и дерме была отрицательной в 6/6 случаях (100%). Экспрессия маркера PDPN была слабоположительной в дерме у всех обследуемых этой группы (6/6, 100%) и располагалась в области эндоте-

лия лимфатических сосудов в сосочковой и ретикулярной дерме. В эпидермисе реакции с PDPN не было зафиксировано ни в одном случае у пациентов с диагнозом «актинический кератоз» ( $n = 0/6, 0\%$ )

В четвертой главе диссертации «**Обсуждение результатов исследования**» проанализированы собственные результаты исследования.

Критерием включения в исследовательскую группу было наличие бессимптомного эритематозного пятна, клинически и дерматоскопически идентичного БКК. В исследовании преобладали пациенты с поверхностной формой БКК, что было подтверждено гистологически. Длительность заболевания подавляющего большинства участников исследования не превышала 2 месяцев до первичного визита в клинику. Участниками исследования были лица с 1–3 фототипом. Высыпания у участников нашего исследования располагались преимущественно на коже лица (48,6%), реже — на коже кистей (17,4%). Стоит отметить, что поражение кожи туловища у пациентов первой группы происходило сравнительно чаще, чем в группах сравнения, и составило 34,3%. В группах сравнения у 17/20 пациентов с ПКРК и 16/16 пациентов с актиническим кератозом высыпания были локализованы на коже лица; у 3/20 пациентов с ПКРК — на коже кистей. Выяснилось, что 14/35 пациентов с диагнозом БКРК, 7/20 пациентов с ПКРК и 3/16 пациентов с актиническим кератозом подвергались регулярной и интенсивной инсоляции и имели ожоги II степени в течение жизни. Также пациенты были опрошены на предмет наличия наследственного анамнеза. 4/35 пациентов с БКК, 1 пациент с ПКК и 2 пациента из группы с неverified диагнозом отмечали опухоли у старших родственников. У 3/35 пациентов с БКК имелся онкологический анамнез, причем у одного пациента был зарегистрирован рецидив удаленной ранее БКК, и у одного пациента с диагнозом ПКК также был рецидив опухоли. Низкий риск рецидивирования имеют нодулярная, поверхностная, пигментная, инфундибулярная и фиброэпителиальная формы. Высоким риском сопровождаются базально-сквамозная, склерозирующая/морфеаподобная, инфильтративная, с саркоматоидной дифференцировкой, микронодулярная формы. Подавляющее большинство участников исследования имели единичное новообразование, однако в группе пациентов с диагнозом «актинический кератоз» 7/16 (43,8%) имели множественные поражения. Прогрессия элементов имела место менее, чем у трети пациентов каждой группы.

Всем участникам исследования проведена дерматоскопия образований. При диагностике БКК методом дерматоскопии в первую очередь следует ориентироваться на сосудистый паттерн. Разветвленные/древовидные сосуды являются патогномичным признаком заболевания. Следует отметить, что сосуды формируют и эритематозный фон новообразования. Гистологически признак соответствует опухолевой неоваскуляризации в поверхностной дерме. Однако при поверхностной форме БКК не всегда можно ориентироваться на сосудистый паттерн, а в случае недавно манифестировавших новообразований их проявления максимально не специфичны. В нашем исследовании

древовидные сосуды были обнаружены у 24/35 больных, а телеангиоэктазии — у 3/35. Наиболее частым признаком был эритематозный фон новообразования (35/35, 100%), который был зарегистрирован у всех участников протокола. Часто отмечались признаки шелушения (16/35, 45,7%) и изменения подлежащей дермы — короткие белые полосы (14/35, 40%), блестящие красно-белые бесструктурные области (8/35, 22,9%). В нашем исследовании не было зарегистрировано пациентов с изъязвлением. У пациентов с ПКК и актиническим кератозом отличительным признаком при проведении дерматоскопии являлся «клубничный паттерн». Эритематозный фон был зарегистрирован у всех пациентов с ПКК и актиническим кератозом. По сравнению с БКК, у пациентов с ПКК и актиническим кератозом шелушение было более выраженным; также в небольшом числе случаев (3/20 и 8/16) определялись гиперкератотичные фолликулы; гиперкератоз/аморфный кератин был выявлен у 6/20 пациентов с ПКК и у 10/16 пациентов с актиническим кератозом.

Так, объективного осмотра, сбора анамнеза и дерматоскопии очага поражения бывает недостаточно для верификации диагноза. Дифференциальная диагностика поверхностной беспигментной БКК очень обширна и включает множество различных доброкачественных и злокачественных опухолей, а также воспалительные дерматозы. В связи с этим предложен новый диагностический тест на определение БКК, основанный на орошении очага поражения жидким азотом и проведении повторной дерматоскопии спустя 12-24 часа от проведения манипуляции. Новый диагностический тест был проведен 18 больным БКРК, 9 пациентам с ПКРК и 6 пациентам с актиническим кератозом. Формирование полупрозрачных/перламутровых папул произошло у 16 из 18 пациентов. 2 пациента из группы сравнения показали неспецифический результат. При оценке валидности теста мы установили его высокую специфичность, чувствительность, положительную и отрицательную прогностическую значимость. Преимуществами нового теста являются его малая инвазивность, простота выполнения, быстрый конечный результат и его интерпретация: формирование полупрозрачных/перламутровых папул по периферии очага свидетельствует о БКК. Для обоснования механизма работы теста всем обследованным проведены биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием. Возможный механизм их образования заключается в том, что отек ткани выталкивает и оттесняет базалоидные структуры с зонами ретракции, плотно прилегающими к эпидермису. Из-за набухания сосочкового слоя дермы по периферии элемента постепенно образуются папулы. Жидкий азот попадая на кожу вызывает некроз эпидермиса и, как следствие, отек тканей дермы. Папулы в форме периферического «палисада» могут быть обнаружены даже на поздних стадиях БКК, поскольку гистологическая картина новообразования представлена скоплением опухолевидных структур грушевидной формы под эпидермисом.

Всем участникам исследования было проведено гистологическое исследование кожи. У пациентов с БКРК в каждом конкретном случае определялся патогномоничный для нозологии признак - «палисад» из базальных кератиноцитов. Кератиноциты гомогенные, гиперхромные, со скудной цито-

плазмой и крупным ядром. У всех пациентов второй и третьей групп была выявлена клеточная атипия/полиморфизм. Именно эти признаки длительное время составляют опору при проведении дифференциальной диагностики БКК, ПКК и актинического кератоза. В подавляющем большинстве случаев описанные опухоли возникают на коже лица, и лишь небольшое число пациентов готовы пойти на диагностическую/эксцизионную биопсию кожи, даже будучи информированными о подозрении на злокачественное новообразование кожи. Это существенно затрудняет проведение полноценной диагностики, что влияет на тактику ведения пациента и сроки его выздоровления.

Малоинвазивные диагностические тесты имеют потенциальное преимущество в сравнении с рутинными и могут восполнить пробелы при верификации диагноза. Стоит отметить, что проведение гистологического исследования у пациентов на ранней стадии БКК, когда очаг представлен эритематозным пятном, может быть малоинформативно ввиду того, что специфические признаки новообразования еще не сформировались. Помимо гистологического исследования необходим подбор более точных дифференциально-диагностических критериев в рамках гистохимического исследования.

Произведено детальное изучение вопросов онкогенеза опухоли. Рост новых сосудов происходит уже на начальных этапах развития опухоли, даже когда ее еще нельзя зрительно идентифицировать. Потому выбор маркера был сделан в пользу Hif-1 (hypoxia inducible factor-1). По результатам гистохимического исследования маркер определялся в эпидермисе, где наиболее активно проходил опухолевый процесс. Строма опухоли была окрашена сравнительно редко, однако в ряде случаев слабоположительная экспрессия была получена и в ретикулярной дерме. Поэтому можно сделать вывод о том, что компенсаторно стартует процесс неоваскуляризации, а значит, при прогрессии опухоли ярко выделяется сосудистый паттерн. Полученные результаты показали, что при БКРК происходит сравнительно более интенсивная пролиферация и прогрессия опухоли, чем ПКРК, актиническом кератозе. Учитывая разницу в полученной экспрессии, маркер можно применять в качестве дополнительного диагностического исследования.

Для оценки прогрессии опухолевого процесса, а также потенциального диагностически значимого был выбран podoplanin (PDPN) - маркер лимфатических сосудов. На основании полученных результатов маркер не имел специфичности к определенной опухоли и экспрессировался в дерме (в эндотелии лимфатических сосудов) у всех участников исследования. Но находкой оказалась экспрессия PDPN в центральных участках гнезд базалоидных клеток, которые вдавались в ретикулярную дерму. Результаты проведенного исследования позволяют все же отнести маркер PDPN к диагностически значимым, однако при дифференцировке БКРК от доброкачественных новообразований следует использовать также другие ИГХ-маркеры, которые нашли свое применение в развитых стадиях заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучение клинических и гистопатологических проявлений базально-клеточного рака кожи в начальной стадии показало их малую специфичность. Клинически для новообразования характерно наличие на коже солидного эритематозного пятна в различных локализациях, что значительно затрудняет верификацию диагноза. Опорным гистологическим признаком является наличие «палисада» из базалоидных клеток, тесно прилегающих к эпидермису, феномен ретракции опухоли и стромальная реакция не всегда выявляются.

2. Дерматоскопически для базальноклеточного рака кожи в начальной стадии характерен эритематозный фон ввиду того, что активный процесс неоваскуляризации еще не визуализируется в виде древовидных сосудов или телеангиоэктазий, составляющих специфичный для данной опухоли сосудистый паттерн.

3. Проведение серийной дерматоскопии новообразования до и после орошения опухоли жидким азотом у пациентов с базальноклеточным раком кожи в дебюте позволяет зафиксировать динамические изменения дерматоскопической картины в виде формирования полупрозрачных/ перламутровых папул по периферии элемента. По результатам исследования специфичность теста составляет 88,24%, чувствительность — 88,89%, положительная прогностическая значимость — 88,89%, отрицательная прогностическая значимость — 78,94%, соответственно. По полученным данным тест можно признать валидным и практически применимым.

4. Положительная экспрессия маркера Hif-1 в эпидермисе и опухолевых структурах у больных базальноклеточным раком кожи и отрицательная при плоскоклеточном раке кожи и актиническом кератозе указывает на то, что данные ИГХ-параметры применимы в качестве дифференциально-диагностических критериев. Экспрессия маркера podoplanin не имеет специфичности для конкретного новообразования, однако позволяет строить прогноз об отрицательной динамике течения заболевания в виде инвазии опухоли.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.04/30.12.2019.TIB.29.01**  
**AWARD SCIENTIFIC DEGREE AT**  
**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**  

---

**TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE**

**LAPASOV OKHUNJON AVAZ UGLI**

**CLINICAL – MORPHOLOGICAL AND DIFFERENTIAL- DIAGNOSTIC  
FEATURES OF BASAL CELL SKIN CANCER IN THE INITIAL STAGE**

**14.00.11 - Dermatology and venereology**  
**14.00.15 – Pathologic anatomy**

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

**TASHKENT – 2023**

**The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2023.2.PhD/Tib1832**

The doctoral dissertation has been carried out at Tashkent state dental institute.

The abstract of the dissertation is posted in two (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) and on the website of "ZiyoNet" information and education portal at [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

**Scientific leader:** **Azizov Bakhadir Sadykovich**  
Doctor of Medicine sciences, dosent  
**Sydikov Akmal Abdukaharovich**  
Doctor of Medicine sciences, professor

**Official opponents** **Vaisov Adhamjon Shavkatovich**  
Doctor of Medicine sciences, professor  
**Nishanov Daniyar Anarbaevich**  
Doctor of Medicine sciences, professor

**The leading organization:** Republic specialized dermatovenerology and cosmetology scientific-practical medical centre

Defence of the dissertation will be held on « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023, at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSC.04/30.12.2019.TIB.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: Bogishamol str. 223, Yunusobod district, 100140 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz))

The doctoral dissertation has been registered at Information Resource Center of Tashkent pediatric medical institute under № \_\_\_ (Address: 100140, 223 Bogishamol street, Tashkent, tel./fax: (99871)-262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz) ).

The abstract of the dissertation is distributed on « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023  
(Registry record No \_\_\_\_\_ dated « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023)

**A. V. Alimov**  
Chairman of the scientific council for awarding  
of the scientific degrees, MD, professor

**K.N.Khaitov**  
Scientific secretary of the scientific council for awarding  
of the scientific degrees, MD, professor

**D.I. Ahmedova**  
Chairman of the scientific seminar under scientific  
council for awarding the scientific degrees, MD, professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The actuality and relevance of the dissertation topic's theme.** According to the World Health Organization (WHO), basal cell skin cancer (BCSC, synonym: basal cell carcinoma, BCC) is the most common tumor in the structure of malignant skin tumors. In the structure of keratinocyte tumors, BCC accounts for 80%. On average, the incidence of BCC is 106-980 people per 100,000 of the population, and over the past decades there has been a steady increase in the number of patients. Verification of the diagnosis often causes difficulties due to the low specificity of the clinical manifestations of CRC at the onset.

**The aim of the research work:** development and optimization of early diagnostic criteria for basal cell skin cancer, taking into account its clinical, dermatoscopic, pathohistological and immunohistochemical characteristics

**The object of the research work:** 80 adults who turned to a dermatologist, with the presence of an erythematous pink spot with uneven clear boundaries and possible slight peeling on the surface.

**The scientific novelty of the research work** is as follows: revealed new clinical and morphological signs of BCC in the initial stage.

established new differential diagnostic signs of BCC in the initial stage;

a new view on tumor oncogenesis is presented, since for the first time a cumulative assessment of the state of the microvasculature and activity of neovascularization at the onset of tumor growth was carried out using dermatoscopy, morphological and histochemical studies using markers Hif-1, podoplanin;

a comparative evaluation of the expression of these markers in patients with actinic keratosis and squamous cell skin cancer was carried out.

**The practical results of the work.** The dissertation research is as follows:

a simple and reliable test for the detection of BCC in the initial stage has been developed, which consists in sequential dermatoscopy before and after tumor irrigation with liquid nitrogen;

taking into account the obtained data allows for differential diagnosis of BCC with both similar tumors and a number of dermatoses;

reducing the time between the patient's initial visit and the implementation of therapeutic measures allows to reduce the amount of tissue damage during irradiation of tumor structures that are prone to peripheral growth with the destruction of adjacent organs and tissues;

the introduction of a new diagnostic test into the practice of a doctor will lead to a reduction in the time for verifying a diagnosis in case of suspected BCSC, will improve patient compliance due to the absence of the need for surgical excision of the tumor, reduce the treatment time, reduce the volume of diagnostic and treatment manipulations and the costs of therapy, as well as reduce the risk of relapses.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the clinical, morphological and differential diagnostic features of basal cell skin cancer in the initial stage:

guidelines have been issued: “Improving the methods of early diagnosis of basal cell skin cancer”, which have been introduced into practical healthcare and the educational process (reference of the Ministry of Health No. 8H-p/749 dated June 29, 2022). These guidelines for the early diagnosis of BCC using a new diagnostic test allow us to recommend this method for widespread use for the diagnosis of BCC at an early stage in Uzbekistan;

the results of the application of a minimally invasive diagnostic test have been introduced into practical healthcare, including the clinical practice of the Lipetsk Regional Dermatovenerological Dispensary, the Republican Dermatovenerological Clinical Hospital and the Tashkent City Dermatovenerologic Dispensary (certificate of the Ministry of Health No. 8H-r /749 dated June 29, 2022).

**The outline of the thesis.** The study of clinical and histopathological manifestations of basal cell skin cancer in the initial stage showed their low specificity. Clinically, the neoplasm is characterized by the presence of a solid erythematous spot on the skin in various localizations, which greatly complicates the verification of the diagnosis. The main histological sign is the presence of a “palisade” of basaloid cells closely adjacent to the epidermis; the phenomenon of tumor retraction and stromal reaction are not always detected. Dermatoscopy for basal cell skin cancer in the initial stage is characterized by an erythematous background due to the fact that the active process of neovascularization is not yet visualized in the form of tree-like vessels or telangiectasias that make up the vascular pattern specific for this tumor. Serial dermatoscopy of the neoplasm before and after tumor irrigation with liquid nitrogen in patients with basal cell skin cancer at the onset makes it possible to record dynamic changes in the dermatoscopic picture in the form of the formation of translucent pearly papules along the periphery of the element. According to the results of the study, the specificity of the test is 88.24%, sensitivity - 88.89%, positive predictive value - 88.89%, negative predictive value - 78.94%, respectively. Based on the data obtained, the test can be recognized as valid and practically applicable. Positive expression of the Hif-1 marker in the epidermis and tumor structures in patients with basal cell skin cancer and negative expression in squamous cell skin cancer and actinic keratosis indicates that these IHC parameters are applicable as differential diagnostic criteria. Expression of the podoplanin marker has no specificity for a particular neoplasm, however, it makes it possible to predict the negative dynamics of the course of the disease in the form of tumor invasion.

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

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Лапасов О.А., Заславский Д.В., Сыдиқов А.А., Пягай Г.Б., Козлова Д.В., Гунченко И.В. Базальноклеточный рак кожи. Исторические аспекты, актуальные достижения и проблемы на современном этапе // Международный научно-практический журнал «Дерматовенерология косметология».- Беларусь.- 2022.- Т.№8.- №1.- с.27-43. (14.00.00., № 14).

2. Лапасов О.А., Сыдиқов А.А., Пягай Г.Б., Ибрагимова Н.С., М.Д.Аллаева. Гистопатология базально-клеточного рака кожи. // Журнал медицина и инновации.-Ташкент.- 2022.- №1(5).- с. 105-123. (14.00.00., № 14).

3. Лапасов О.А., Сыдиқов А.А., Нурматова И.Б., Азизов Б.С., Агзамходжаева С.С. Совершенствование методов ранней диагностики базально-клеточного рака кожи // Журнал медицина и инновации.-Ташкент.- 2022.- №2(6).- с. 39-51. (14.00.00., № 14).

4. Лапасов О.А., Латипов И.И. Базальноклеточный рак кожи. Исторические аспекты, актуальные достижения и проблемы на современном этапе // Central Asian journal of Medical and Natural Sciences.- 05 sep- oct 2022/ p. 381-391 (14.00.00., № 1).

5. Latipov I.I., Lapasov O.A. Improvement of methods for early diagnosis of basal cell skin cancer // International journal of health systems and medical sciences. - USA - №4-2022. p.74-80 (14.00.00., № 1).

6. Latipov I.I., Lapasov O.A. Histopathology of basal cell cancer // European journal of modern medicine and practice. – Austria.-oct. 2022.-p. 108-119 (14.00.00., № 19).

**II бўлим (II часть; II part)**

7. Лапасов О.А., Азизов Б.С., Агзамходжаева С.С. Совершенствование методов ранней диагностики базально-клеточного рака кожи // Сборник тезисов научно-практической конференции “Дерматовенерология и косметология: достижения науки в практику”.- 28 марта 2022 г.-с.

8. Akmal Sydikov. Okhunjon Lapasov, Denis Zaslavsky, Igor Chuprov, Aslan Sadykov, Daria Kozlova. The new diagnostic test of the superficial non-pigmented basal cell carcinoma on the early stage using cryotherapy // EADV symposium 2022.-Innovation blossoms in dermatology- venerology. I.Jubljana 12-14 may 2022.-p.

9. Лапасов О.А. Агзамходжаева С.С. Современные методы лечения базалиомы // Материалы 1-ой международной научно-практической конференции “Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии”.- Ташкент.-1-2 апреля 2021 г.-с.

10. Лапасов О.А., Сыдииков А.А., Азизов Б.С., Агзамходжаева С.С. Совершенствование методов ранней диагностики базально-клеточного рака кожи // Материалы 2-ой международной научно-практической конференции “Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии”.- Фергана.- 6 мая 2022 г.- с. 99-100

11. Козлова Д.В., Лапасов О.А. Базально-клеточный рак кожи: от фундаментального к прикладному // Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием “Студенческая наука-2022”.- том 5 спецвыпуск 3.- 2022.- с. 252

12. Лапасов О.А., Сыдииков А.А., Азизов Б.С., Агзамходжаева С.С. Совершенствование методов ранней диагностики базально-клеточного рака кожи: методические рекомендации. – Ташкент, 2022. – 21 с.