

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МАМАТОВА МАЛИКА РУСТАМОВНА

**ГЕСТАЦИОН ТРОФОБЛАСТИК КАСАЛЛИКНИ ТАШХИСЛАШ
ВА ПРОГНОЗЛАШГА ЯНГИЧА ЁНДАШУВ**

14.00.14 - Онкология

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

ТОШКЕНТ-2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Маматова Малика Рустамовна

Гестацион тробластик касалликни

ташхислаш ва прогнозлашга

янгича ёндашув 3

Маматова Малика Рустамовна

Новые подходы в диагностике и

прогнозировании гестационной

тробластической болезни 23

Mamatova Malika Rustamovna

New approaches in the diagnosis

and prognosis of

gestational trophoblastic disease 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....51

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МАМАТОВА МАЛИКА РУСТАМОВНА

**ГЕСТАЦИОН ТРОФОБЛАСТИК КАСАЛЛИКНИ ТАШХИСЛАШ
ВА ПРОГНОЗЛАШГА ЯНГИЧА ЁНДАШУВ**

14.00.14 - Онкология

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

ТОШКЕНТ-2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Tib1929 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Андижон Давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Захирова Наргиза Неъматовна тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Жураев Миржалол Дехконович тиббиёт фанлари доктори, профессор Атаханова Нигора Эргашевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Самарқанд Давлат Тиббиёт Университети

Диссертация химояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли илмий кенгашнинг 2024 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент ш, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин _____рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент ш, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ да куни тарқатилди.
(2024 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов

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

А.А. Адилходжаев

Илмий даража берувчи илмий кенгаш котиби,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Х. Ходжибеков

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

КИРИШ ((PhD) фалсафа доктори диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёнинг турли худудларида гестацион трофобластик касаллигининг (ГТК) тарқалиш даражаси кенг вариацияланган. Бу организмга салбий хавф омиллари таъсири, статистик маълумотларни рўйхатдан ўтказишдаги ва ташхислашдаги фарқлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Охирги ўн йиллик тадқиқотларига кўра, «.....Осиё мамлакатларида ГТК тарқалиши Европа ва Шимолий Америкага нисбатан анча юқори бўлган. АҚШда ГТК 1500та ҳомиладорликларга 1та частота билан учрайди, Ҳиндистоннинг айрим қисмларида бу частота 200та ҳомиладорликка 1 ни ташкил қилади. Шунингдек, Шарқий Осиёда касаллик ҳажми 5-15 баробар юқори ва 120 нафар ҳомиладорга 1 нафар ҳолатга етади.»¹. ГТК трофобластнинг куйидаги патологик ҳолатларни ўз ичига олади: елбўғоз (ЕБ) - тўлиқ ёки қисман, шунингдек хавфли шакллари: инвазив ЕБ, плацентар соха трофобластик ўсмаси, эпителиод трофобластик ўсма ва хориокарцинома. Клиник амалиётда энг кенг тарқалган трофобластик ўсма ЕБ ҳисобланади. Замоनावий таснифларда ушбу патологик жараён хавфсиз деб таснифланади. Шу билан бирга, Европа трофобластик касалликларни даволаш жамияти ва халқаро трофобластик касалликларни ўрганиш жамияти тўлиқ ва қисман ЕБни рак олди ҳолатлар сифатида таснифлашни ва уни хавфли трофобластик ўсмаларнинг 0 босқичи сифатида рўйхатдан ўтказишни таклиф қилган. Хориокарцинома (ХК) тез метастаз берувчи, трофобластик неоплазияларнинг энг агрессив шакли ҳисобланади. ХК юқори малигнизацияланиш, тез олис метастазлаш билан ифодаланади, бироқ эрта ташхис қўйиш ва прогнозлаш натижасида тўлиқ даволаниш ва репродуктив функцияни сақлаб қолиш мумкин. ГТКнинг хавфли шаклларни эрта ташхислаш ва прогнозлаш усуллари ишлаб чиқиш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳон тиббиётида ГТКни тарқалиши, ташхислаш ва даволаш бўйича қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бироқ ГТКнинг хавфли шакллари ривожланишини ЕБ босқичида прогнозлаш ва эрта ташхислаш бўйича исботланган, замонавий диагностик усулларидан бири бўлган иммуногистокимё усулини қўллаган ҳолда ҳамда қўшимча хавф омилларини ўрганиш бўйича илмий асосланган ва амалий тадбиқ этишга қаратилган беморларни баҳолаш учун прогностик шкала ва олиб бориш алгоритм ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотларни юритиш муҳим илмий-амалий йўналишлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларни эрта ташхислаш ва самарали даволашга йўналтирилган чоратадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига

¹ A Review of Current Management of Gestational Trophoblastic Disease. European Journal of Medical and Health Sciences, 2022, 4(5), 7–10. Mahendra, I. N. B. et al.

мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, ГТКнинг хавфли шаклларини эрта ташхислаш ва прогнозлашга янги ёндашувларни такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI.«Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маҳаллий адабиётларда ГТК муаммосини ўрганишга бағишланган асарларни топиш жуда қийин, чунки Ўзбекистонда охириги тадқиқот 1993 йилда амалга оширилган (У. Ҳашимов). Тадқиқотлар беморларнинг бир қисмида ЕБни хавфли шаклга ўтишининг патогенези ҳали ҳам аниқ эмаслигини кўрсатади. Кенг тарқалган гипотеза шундаки, ГТКнинг хавфли шаклларини ривожланишига сабаб бўлган патологик ўзгариш ЕБни эвакуация қилишдан аввал мавжуд бўлади. Неоплазия ЕБнинг тўлиқ бўлмаган эвакуацияси натижасида юзага келади деган тахмин мантиқий эмас, чунки ҳозирги вақтда ЕБ эвакуация қилиш ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида, ултратовуш назорати остида, вакуум-аспирациянинг замонавий усулларидадан фойдаланган ҳолда амалга оширила бошланди, аммо ГТН билан касалланишнинг камайиши кузатилмади (Тихоновская М.Н., 2013). ГТКни вужудга келишида турли назариялар илгари сурилади. Ўтказилган тадқиқотларга кўра оналарнинг қизларига ҳомиладор бўлган вақтида овқатланиш танқислиги ва кейинчалик ушбу қизларида ГТК ривожланиши ўртасида кучли корреляцияни кўрсатган. Бунда аёл ҳомиласини биринчи хафталаарида ривожланишининг даврида витамин А ва/ёки В9 (фолатлар), бетта-каротин, хайвон ёғлари етишмаслиги ооцитлар

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

ривожланишини бузилишига олиб келиши мумкин (Braga A., et al., 2019).

ГТКни ўрганишда иммуногистохимё усулидан фойдаланиш кўплаб тадқиқотчилар томонидан амалга оширилган. Масалан, Ki67 маркерининг роли ўрганилган, аммо қарама-қарши натижаларга эришилган (Hasanzadeh M., et al., 2013, Kar A, et al., 2019). Туркия олимлари хориокарциномада VEGF, HIF-1альфа и TGFбета3 маркерларининг юқори экспрессиясини кузатишган (Volat F. et al., 2010). 2018 йилда бир гуруҳ бразилиялик тадқиқотчилар иммуногистохимё усулидан тўлиқ ва қисман ЕБни дифференциал диагностикаси учун фойдаланганлар ва p57 оқили маркер сифатида тавсия этилган (Madi J.M., et al., 2018). 2019 йилда Ҳиндистонда ГТКнинг турли шакллари дифференциал ташхислашда циклин Е ва p63 оқилларининг ролини баҳолаш бўйича ишлар олиб борилди (Kar A, et al., 2019). Хитой тадқиқотчилари ЕБ оқил профилларини ёмон сифатли трансформацияланган ЕБ профиллари билан таққослаган. Трансформацияга учраган гуруҳда 18 та ўзгарган оқсиллар топилган. Улар орасида chloride intracellular channel protein 1 (CLIC1) тадқиқот муаллифлари томонидан кейинчалик ўрганиш учун танланган бўлиб, ХКнинг тўқималаридаги экспрессия даражалари ЕБга нисбатан юқори бўлганлигини аниқлашган (Shi Z.H., et al. 2011). Лекин мазкур тадқиқот намуналар сонидан чекланган бўлиб, тадқиқотчиларнинг ўзларининг сўзларига кўра, янада ўрганишни талаб этган. Иммуногистохимёвий тадқиқот усули бугунги кунда юқори ахборотли усул бўлиб, бунинг натижасида тиббиётда, айниқса, онкология амалиётида кенг фойдаланилмоқда.

Мамлакатимизда прогноз омилларини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмаган. Ўзбекистонда ГТК эпидемиологияси етарли даражада ўрганилмаган, расмий статистикада фақат унинг хавfli шакллари ҳисобга олинмоқда, ушбу касалликни кузатиш учун ягона марказ мавжуд эмас. Шу тариқа, ГТКни ўз вақтида ташхислаш даволашни режалаштиришни оптималлаштиришда ўта муҳим.

Эрта босқичда тўғри даволаш беморларнинг аксариятини ўз вақтида даволаш, аёлларнинг репродуктив соғлиғини сақлаб қолиш, уларнинг турмуш сифатини камайтирмаслик имконини беради. Юқорида кўрсатилганларнинг барчаси ушбу муаммонинг долзарб эканидан ишонч билан далолат беради ва ушбу патологик жараённинг хавф омиллари ва биомаркерларини аниқлаш, эрта ташхислаш ва прогнозлашга бағишланган янада тадқиқотларни талаб этади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий амалий мусасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот режаси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: гестацион трофобластик касалликни эрта ташхислаш ва прогнозлаш усуллари ишлаб чиқиш ва жорий этишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гестацион трофобластик касалликнинг тарқалиши ва структурасини

ўрганиш;

гестацион трофобластик касалликни персистенциясини эрта ташхислаш ва прогнозлашда тадқиқот усуллариининг ролини баҳолаш;

гестацион трофобластик касалликни ривожланиши хавф омилларини ўрганиш ва хавфли трансформациясини прогнозлаш мезонларини аниқлаш;

тадқиқот натижаларини ҳар томонлама баҳолаш асосида гестацион трофобластик касаллигини прогностик жадвали ва олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ретроспектив таҳлил учун 362 аёллар олинган, улардан 353 таси ЕБ, 9 таси ХК билан. Проспектив тадқиқотда 71 нафар аёллар иштирок этишган: 27 нафари ЕБ, 23 нафари инвазив ЕБ, 21 нафари ХК билан. Ривожланмаётган хомиладорлик билан 25 нафар аёллар назорат гуруҳи сифатида танланган. Барча материаллар Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент ва Андижон филиалларида ва Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Андижон филиали гинекология бўлимида йиғилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг касаллик тарихлари, ҳамда ГТКни хавфли шакллариини эрта ташхислаш ва прогнозлаш мақсадида иммуногистокимё усулини қўллаш учун беморларнинг қон зардобидан, ўсма тўқималаридан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни бажариш жараёнида қуйидаги усуллариини фойдаланди: умумий клиник (шикоятларни, анамнезни ўрганиш, объектив кўрув), махсус (гинекологик кўрув), лаборатор (умумклиник, биохимик), инструментал (ультратовушли текширув (УТТ)), морфологик (гистологик, ИГК).

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

гестацион трофобластик касаллигининг хавфли шакллариини эрта ташхислашда патологик ўзгарган тўқималарда CLIC1 оксиленинги гиперэкспрессиясини аниқлаш учун иммуногистокимёвий текшириш усулини ташхислашдаги юқори самарадорлиги ва аҳамиятли эканлиги исботланган;

гестацион трофобластик касаллигининг хавфли трансформациясини башоратлашда метаболит ва гормонал бузилишлар, она ва ҳомила орасидаги иммунологик номуносивлик ва трофобластининг вирусли трансформацияси хасталикнинг ривожланишидаги хавф омиллари эканлиги асосланган;

гестацион трофобластик касаллигининг башоратлаш шкаласига кўра, елбўғоз беморларда 6 ва ундан ортиқ референс белгилари хасталикнинг хавфли шакллариини ривожланиш учун юқори хавф белгиси эканлиги исботланган;

гестацион трофобластик касаллиги ташхисланган беморларда дифференциациялашган ёндашув хасталикни хавфли шакллариининг ривожланиши юқори ва паст хавф гуруҳларига бўлиниш асосида олиб бориш, назорат қилиш ҳамда даволаш тактикаси такомиллаштиришга асос бўлганлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти қуйидагилардан иборат:

гестацион трофобластик касалликни ривожланишининг клиник хусусиятлари ва хавф омиллари аниқланган;

гестацион трофобластик касалликнинг хавфли шакллари эрта ташхислаш ва прогнозлашда CLIC1 маркерини иммуногистохимёвий тадқиқот усули ёрдамида аниқлаш самарадорлиги асосланган;

тадқиқот натижалари бўйича ишлаб чиқилган алгоритм ва прогностик карта гестацион трофобластик касалликни хавфли шакллари эрта ташхислаш ва прогнозлаш учун гинекологлар ва онкологларнинг даволаш фаолиятига жорий этишга асос бўлган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор, радиологик, инструментал, морфологик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, ГТКни ташхислаш ва прогнозлашга янги ёндашувларни ишлаб чиқишда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ГТКнинг патогенези ва биологик механизмларни яхшироқ тушуниш, янги диагностика ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш, янги биомаркерлар ва прогностик омилларни аниқлаш аниқроқ диагностика тестлари ва самарали терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш, шахсийлаштирилган тиббиётни тарғиб қилиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти беморга эрта ташхис қўйиш даволанишни эрта бошқичда бошлашга имкон беради, бу эса муваффақиятли даво имкониятларини сезиларли даражада ошириш, соғлиқни сақлаш харажатларини камайтириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, касалликни мониторинги ва профилактикаси имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Андижон давлат тиббиёт институтининг эксперт кенгашининг 2024 йил 10 майдаги №06/21-сон хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: иммуногистохимёвий усули патологик тўқималарда CLIC1 оқсилининг гиперэкспрессиясини аниқлаш орқали ГТКнинг персистенциясини башорат қилиш ва эрта ташхислашда юқори самарадорлиги исботланган.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: Иммуногистохимёвий усулни қўллаш, хусусан, патологик ўзгарган тўқималарда CLIC1 оқсилининг гиперэкспрессиясини аниқлашдан тизимли фойдаланиш инвазив елбўғоз ва хориокарциномани ривожланиш хавфини ўз вақтида аниқлашга ёрдам беради.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Олинган маълумотлар Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиалида 18.01.2023 йилдаги №20/1 сонли буйруғига ва Наманган вилояти филиалида 26.01.2023 йилдаги №33/1 сонли буйруғига асосан амалиётга жорий қилинган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: гестацион трофобластик касаллигинининг хавфли шаклларини даволашдан олдинги вақтни қисқартириш, беморлар учун асоратларни олдини олиш ва даволаш натижаларини яхшилаш имконини беради; олинган маълумотлар аёллар репродуктив тизими ўсмалари, айниқса, инвазив елбўғоз ва хориокарцинома ривожланиши хавфини башоратлаш ва эрта ташхислашда муҳим аҳамият касб этади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: гестацион трофобластик касаллигинининг хавфли шаклларини эрта ташхислашда патологик ўзгарган тўқималарда CLIC1 оқсилнинг гиперэкспрессиясини аниқлаш учун иммуногистокимёвий текшириш усулини қўллашнинг иқтисодий самарадорлиги 1та бемор учун 1 600 000 сўмни ташкил этади. Кузатувдаги 30 нафар бемор бўйича жами харажатлар 30%га камайтирилиб, 14 400 000 сўм тежаб қолинган.

Хулоса: гестацион трофобластик касаллигинининг хавфли шаклларини эрта ташхислашда патологик ўзгарган тўқималарда CLIC1 оқсилнинг гиперэкспрессиясини аниқлаш учун иммуногистокимёвий текшириш усулини қўллашни жорий этиш бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни йилига 30 та бемор учун 14 400 000 сўмни тежаш имконини беради.

Иккинчи илмий янгилик: гестацион трофобластик касаллигининг хавфли трансформациясини башоратлашда метаболик ва гормонал бузилишлар, она ва ҳомила орасидаги иммунологик номуносолиқлик ва трофобластнинг вирусли трансформацияси хасталикнинг ривожланишидаги хавф омиллари эканлиги асосланган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Олинган маълумотлар Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиалида 18.01.2023 йилдаги №20/1 сонли буйруғига ва Наманган вилояти филиалида 26.01.2023 йилдаги №33/1 сонли буйруғига асосан амалиётга жорий қилинган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: касалликни эрта аниқлаш ва даволанишни бошлаш орқали беморларда стресс ва ташвиш даражасини пасайтириш натижасида психологик фаровонлигини таъминлаш; касалликнинг хавфли шаклларини самарали даволаш орқали ҳаёт сифатини яхшилаш.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: гестацион трофобластик касалликнинг хавфли шаклларини прогноз қилувчи омилларини ва ушбу касалликнинг ривожланишида хавф гуруҳини аниқлаш, ўз навбатида, даволаниш ва касалхонага ётқизиш

харажатларини камайтириш ҳисобига иқтисодий харажатларни камайтиришга олиб келади ва ҳар бир бемор учун 712 000 сўм иқтисодий самарадорликка эришиш имконини беради. Кузатувдаги 30 нафар беморларда харажатларни камайтириш ҳисобига йилига 4 272 000 сўм маблағлари тежалган.

Хулоса: натижаларнинг жорий қилиниши беморларни ўз вақтида аниқлаш, профилактика ва даволашни ўз вақтида ўтказиш, бу билан аёллар касалланиши ҳамда ўлимини камайтириш, ҳаёт сифатини яхшилашга эришилади. Касалликнинг хавфли шакллари ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш даволаниш ва касалхонага ётқизиш харажатларининг йилига 4 272 000 сўмга камайишига олиб келади.

Учинчи илмий янгилик: гестацион трофобластик касаллигининг башоратлаш шкаласига кўра, елбўғоз беморларда 6 ва ундан ортиқ референс белгилари хасталикнинг хавфли шакллари ривожланиш учун юқори хавф белгиси эканлиги исботланган.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: гестацион трофобластик касаллигининг хавфли шакллари ривожланишини башоратлаш шкаласи ишлаб чиқилди ва юқори хавф кўрсаткичи аниқланди.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Олинган маълумотлар Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиалида 18.01.2023 йилдаги №20/1 сонли буйруғига ва Наманган вилояти филиалида 26.01.2023 йилдаги №33/1 сонли буйруғига асосан амалиётга жорий қилинган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: инвазив елбўғоз ва хориокарцинома ривожланиши хавфини прогноз қилувчи омилларни киритиш касалликнинг эрта даврида ташхислаш самарадорлигини оширади; гестацион трофобластик касаллигининг малигнизацияси хавфи юқори бўлган беморларни эрта аниқлашда ёрдам бериш, даволашни эрта бошлаш ва муваффақиятли даволанишни ошириш ва репродуктив функцияни сақлаб қолиш имконини беради.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ташхислаш ва даволаш жараёнини оптималлаштириш. Хориокарцинома ва инвазив елбўғоз билан беморларда профилактика қилинган тақдирда давлат молиявий харажатларининг умумий қиймати харажатларни минималлаштириш 82,3%, яъни 21 235 500 сўмни ташкил этди.

Хулоса: тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши хавфли трансформацияни эрта ва аниқроқ аниқлаш касалликнинг кейинги босқичларида қимматбаҳо тиббий муолажалар ёки жарроҳлик аралашувларга бўлган эҳтиёжни олдини олади ва давлат молиявий харажатларининг умумий қиймати харажатларни минималлаштириш 82,3%, яъни 21 235 500 сўмни ташкил этди.

Тўртинчи илмий янгилик: гестацион трофобластик касаллиги

ташхисланган беморларда дифференциациялашган ёндашув хасталикни хавфли шакллари ривожланиши юқори ва паст хавф гуруҳларига бўлиниш асосида олиб бориш, назорат қилиш ҳамда даволаш тактикаси такомиллаштиришга асос бўлганлиги исботланган.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: онкогинекологик амалиётида долзарб бўлган гестацион трофобластик касалликни хавфли шакллари эрта ташхислаш ва башоратлаш ҳақидаги назарий ва клиник тасаввурлар кенгайтирилган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Олинган маълумотлар Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилояти филиалида 18.01.2023 йилдаги №20/1 сонли буйруғига ва Наманган вилояти филиалида 26.01.2023 йилдаги №33/1 сонли буйруғига асосан амалиётга жорий қилинган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги куйидагилардан иборат: таклиф этилган гестацион трофобластик касалликни олиб бориш алгоритми шифокорларга ҳар бир бемор учун оптимал даволаш режасини тез ва аниқ белгилашда ёрдам беради; ушбу усул ёрдам сифатини яхшилаш ва беморларнинг махсус эҳтиёжларига мослаштирилган ва шахсийлаштирилган даво олишидан иборатдир.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги куйидагилардан иборат: соғлиқни сақлаш ресурсларидан фойдаланишни оптималлаштириш, меҳнатга лаёқатсизлик даврини қисқартириш. Гестацион трофобластик касаллигини хавфли шакллари эрта ташхислаш ва башорат қилиш алгоритмидан фойдаланиш даволаш харажатларини 1 бемор учун 1 470 000 сўмга камайтди.

Хулоса: тадқиқотнинг информативлигини ошириш ва натижалар интерпретациясида хатоларни камайтириш учун ишлаб чиқилган алгоритм ва башоратлаш шкаласига амал қилиш лозим. Умумий иқтисодий фойда: 20 142 000 сўм йилига ташкил этди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 4 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Гестацион трофобластик касаллиги тўғрисидаги замонавий тасаввур (адабиётлар шархи)»** деб номланган биринчи бобида замонавий маҳаллий ва хорижий тадқиқотчиларнинг эълон қилинган ишлари асосида ГТК муаммосининг замонавий ҳолати, эпидемиологияси, этиопатогенези ва диагностика усуллари таҳлил қилинади, мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида фойдаланилган материал ва қўлланилган тадқиқот усуллари тўғрисида маълумотлар келтирилган.

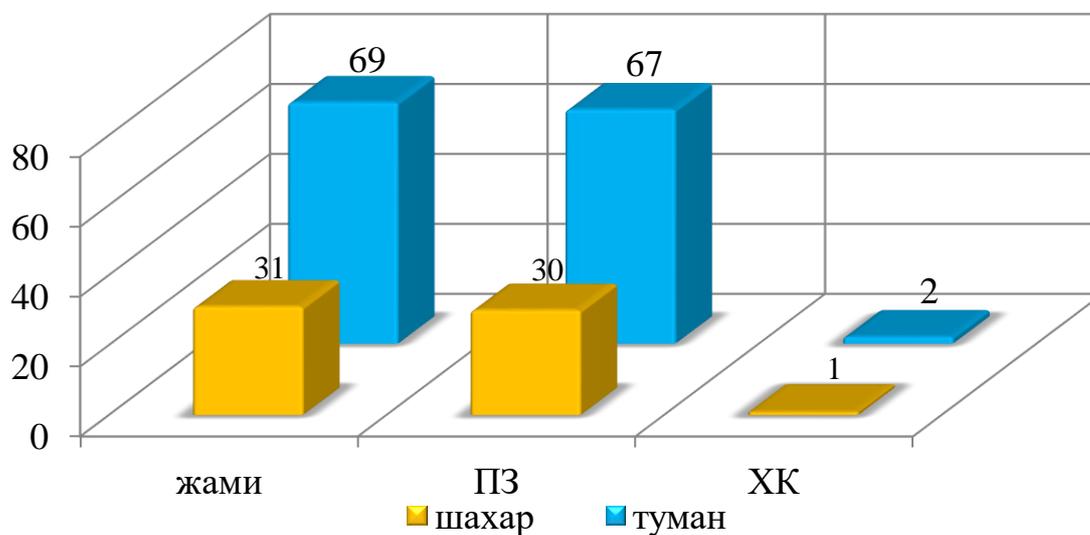
Ретроспектив таҳлил қилиш учун 362 нафар аёллар касаллик тарихларидан фойдаланилган, улардан 353 таси - ЕБ, 9 таси - ХК. 2012-2021 йиллардаги архив маълумотлари таҳлил қилинди. Андижон вилояти туманлари ва шаҳарлари ҳудудий бирликлар бўлиб хизмат қилди.

Тадқиқотнинг проспектив босқичида 71 нафар аёллар иштирок этган бўлиб, улар 3 гуруҳга ажратилган: 1 гуруҳга – 27 нафар ЕБ бўлган аёллар, 2 гуруҳга – инвазив ЕБ билан 23 аёллар ва 3 гуруҳга – ХК билан 21 нафар аёллар. Ривожланмаётган хомиладорлик билан 25 нафар аёллар назорат гуруҳини ташкил этди. Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент ва Андижон филиаллари негизида материаллар ва тадқиқотлар йиғилди. Назорат гуруҳи учун материаллар Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Андижон филиали гинекология бўлимидан олинди. Проспектив гуруҳдаги барча аёллар, жумладан, назорат гуруҳи учун ИГК тадқиқот CLIC1 маркерларидан фойдаланган ҳолда ўтказилди.

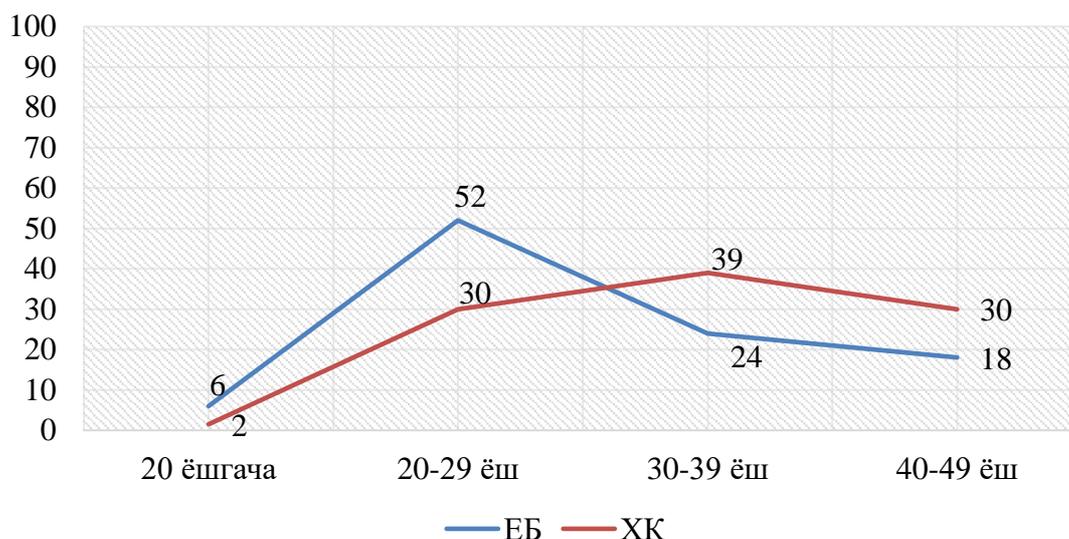
Илмий ишларни бажариш жараёнида қуйидаги тадқиқот усулларида фойдаланилди: умумий клиник (шикоятларни ўрганиш, анамнезни йиғиш, шу жумладан, акушер-гинекологик анамнезини баҳолаш, хамроҳ патологияларни ўрганиш), махсус (гинекологик кўрув), лаборатор (умуклиник, биокимёвий), морфологик (гистологик, ИГК) ва маълумотларни статистик ишлаб чиқиш.

Диссертациясининг **«Гестацион трофобластик касаллиги ривожланишининг клиник хусусиятлари ва хавф омилларини ўрганиш натижалари»** деб номланган учинчи бобида Андижон вилоятида ГТК кўрсаткичларининг таърифини ўз ичига олади. Натижаларга кўра, Андижон

вилоятида 2012-2021 йиллар даврида жами 362 нафар бемор, ҳар йили ўртача $35 \pm 9,8$ нафар бемор рўйхатдан ўтган. Бунда ХК билан 9 (2,4%), ЕБ билан 353 (97,6%) (расм 1).



Расм 1. Гестацион трофобластик касалликнинг Андижон вилоятида тарқалиши ва структураси (2012-2021 йй), %



Расм 2. ГТК билан хасталанган аёлларда ёшга оид структураси, %

Шунда шаҳар аҳолиси ўртасида жами 112 (31,0% ҳар йили ўртача 12), вилоят туманлари аҳолиси орасида 250 (69,0%, ҳар йили ўртача 28) беморлар рўйхатдан ўтган. Шаҳар аҳолиси орасида ЕБ билан беморлар 109 (30%), туманлар бўйича 244 (67%), ХК шаҳар аҳолисида 3та (1%) ва 6та (2%) қишлоқ аҳолисида аниқланди.

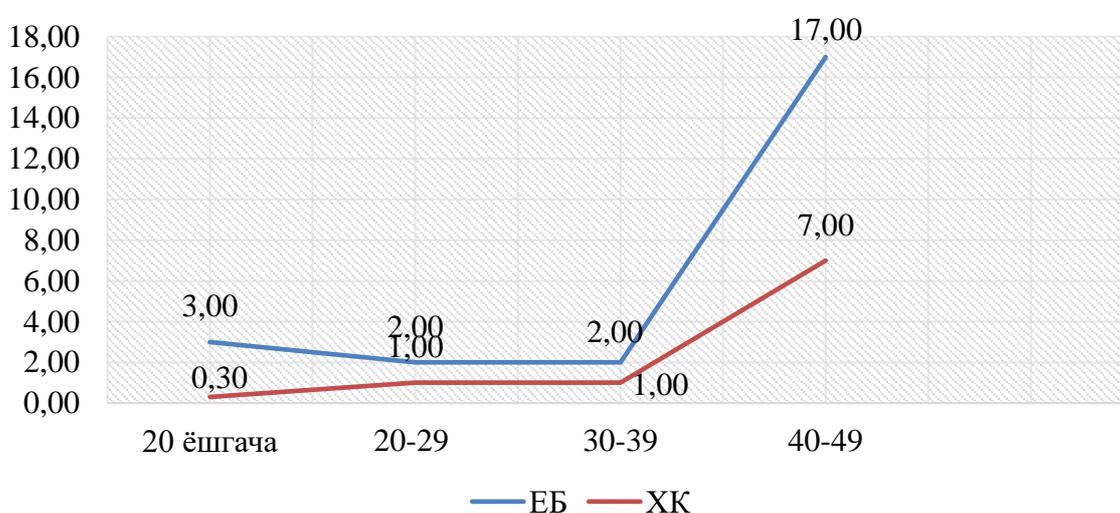
Андижон вилояти аҳолиси ўртасидаги касалликлар даражаси жаҳон миқёсида ўртача ҳолатга эга эканини таъкидлади.

Ёш бўйича структурасида кўрсатилишича, 20-29 ёшда ЕБ ҳолатларининг энг кўп сони 52% ҳолатларда, 30-39 ёшда ХК 39% ҳолатларида учраган. 20 ёшгача бўлган хотин-қизларда ҳам ЕБ ҳам, ХК ҳам энг кам тарқалмоқда. Шу

билан бирга, ХК ва ЕБ ўртасидаги энг юқори нисбатан ушбу ёшдаги гуруҳда 1:17, сўнг бу фарқ 30-39 ва 40-49 ёшдаги гуруҳда 1:2 ва 1:3 ни ташкил этган.

Бирок, беморларнинг ёшга оид таркиби тўғрисида юқорида такдим этилган маълумотлар касалликнинг жадаллигини акс эттирмайди, чунки касаллик ҳомиладорларнинг сонига ҳисобга олингани маълум. Биз ёшга оид касалликнинг тегишли ўртача йиллик кўрсаткичларини ҳисобладик (расм 3).

Шундай таҳлилда энг юқори хасталаниш 40-49 ёшдаги гуруҳда қайд этилган. Бир қатор тадқиқотчилар томонидан олинган ушбу ёшдаги касалликлар сонининг кам бўлишини ГТК мувофиқлиги билан эмас, балки ушбу ёшдаги ҳомиладорларнинг сонини камлиги (10 000 га 2,0) билан тушунтириш мумкин.



Расм 3. ГТК билан беморларнинг 10 000 нафар ҳомиладор ҳисобига олинган ёшга оид тақсимланиши.

ЕБ ҳолатида ёш бўйича касалликнинг икки кўтарилиши қайд этилган: эрта ёшда, жинсий ва жисмоний тизими фаолияти ёш бўлганда ва катта ёшда, ХК ҳолатида 30-39 ёшдан бошлаб касалликнинг кўпайиши кузатилган.

ГТК ривожланиш имкониятини кўрсатадиган омилларни аниқлаш учун анамнез, клиник тадқиқотлар маълумотлари асосий ва назорат гуруҳларида ҳам таҳлил қилинди. Қуйидаги аҳамиятли клиник белгилар белгиланди: 30 ва юқори ёшдаги аёллар, қон гуруҳи, кечки менархе, жинсий ҳаётнинг эрта бошланиши, олдинги аборт ва ҳомила ташлашлар, туғруқлар сони 4 ва ундан юқори бўлган, беморнинг ортиқча вазни (ТВИ 30 ва юқори).

Ўтказилган ретроспектив тадқиқот натижасида ГТК ривожланиш хавф омиллари аниқланди (жадвал 1):

Ижтимоий омиллар – шаҳар жойларида яшаш, уй бекалар.

Аёлнинг ёши – ЕБ ҳолатида ёш бўйича касалликнинг иккита кўтарилиши қайд этилади: эрта ёшда ва кечки ёш, ХК ҳолатида касалликнинг ёш билан жадал ўсиши кўзатилади.

Мавсумлилик – куз-қиш мавсумида хавфли шакллар билан касаллик ортиши.

Гинекологик — кечки менархе (16 ёшдан кейин), жинсий ҳаётнинг эрта бошланиши (20 ёшгача), жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликлари.

Паритет – анамнезда табиий ва сунъий абортлар, ЕБ учун биринчи ҳомилалик ва ХК учун 4-5- ҳомиладорлик.

Ортиқча тана вазни ва семизлик.

Қон гуруҳи 0 (I)

Жадвал 1

ГТК ривожланишининг хавф омиллари

№	Белгилар	Асосий гуруҳ (362)		Р Фишер мезони	χ^2 мезони	Боғлиқлик даражаси
		абс	%			
1	Аёл ёши (≥ 30)	217	59,9	<0,001	12.531	Ўрта
2	Касб (уй бекаси)	238	65,7	<0,001	2.532	Суст
3	Шаҳарда яшаш	250	69,0	<0,001	4.160	Суст
4	Мавсум (куз-қиш)	235	64,9	<0,001	18,280	Ўрта
5	Кечки менархе (≥ 16)	154	42,5	<0,001	111.275	Кучли
6	Жинсий ҳаёт эрта бошлаш (17-20 ёш)	242	66,8	>0,05	11.104	Ўрта
7	Анамнезда табиий ва сунъий абортлар	198	54,6	<0,001	34.198	Нисбатан кучли
8	Туғруқлар сони (≥ 4)	165	45,5	<0,001	21.732	Нисбатан кучли
9	Ортиқча тана вазни (ТВИ ≥ 30)	188	51,9	<0,001	33.680	Нисбатан кучли
10	Қон гуруҳи 0 (I)	162	44,7	<0,001	19,175	Ўрта

Диссертациянинг «Ўз тадқиқотлар натижалари ва уларни муҳокама қилиш» деб номланган тўртинчи бобида ГТКнинг турли шаклдаги 71 нафар беморни проспектив тадқиқот натижалари ақс этирилган. Шикоятларни ўрганиш, анамнез йиғиш ва аёлларни гинекологик кўриқдан ўтказиш натижалари таъкидланди. Анамнезни йиғиш натижасида қуйидаги маълумотлар олинди: шаҳарда яшовчи 20 ёшдан 34 ёшгача бўлган хотин-қизлар, уй бекалар устунлик қилди. Илк ҳомиладорлар - 45%, анамнезида аборт ва ҳомила ташлашлар - 38% хотин-қизлар ташкил қилган.

Экстрагенитал патологиялардан ўрта ва оғир даражадаги камқонлик ва сийдик йўллари инфекцияси кўпроқ кузатилган.

Ультратовуш текшируви (УТТ) роли асосланган. Ўсма бачадон бўшлиғидан эвакуация қилинишига қадар ЕБ ташхислаш учун УТТ энг эрта усулдир. Шу муносабат билан ЕБни эрта аниқлаш учун ҳомиладорлик патологиясига эга барча хотин-қизларда УТТ ўтказилиши зарур. Аммо, УТТ

афзалликларига қарамасдан, мазкур тадқиқот усули ЕБ босқичида хавфли шаклларнинг ривожланишини фарқламайди.

Инсоннинг β -хорионик гонадотропинини (β -ИХГ) аниқлаш ГТК ташхислаш маркери ҳисобланади ва мажбурий компоненти бўлиши лозим.

Қон зардобиди β -ИХГни аниқлаш диагностик сезгичлиги қарийб 100% ни ташкил этади. Фақат ягона ҳолатларда, трофобластик ўсимликнинг некротик тарқалишида ушбу маркер даражасининг камайиши кузатилди. Қондаги гормонни кўпайганда эрта аниқлаш ва мониторинг қилиш касалликнинг инвазив шаклини салоҳиятли эрта ташхислаш ва даволашни ўз вақтида бошлаш имконини беради.

Патоморфологик тадқиқот ўтказилиши зарур бўлишига қарамасдан, барча ҳолатларда ҳам трофобластик ўсманинг мавжудлиги тасдиқланмаслигини кўрсатди. Шундан келиб чиққан ҳолда, УТТ, β -ИХГ даражасини ўлчаш, шунингдек, замонавий иммуногистохимёвий тадқиқот усулини жорий этишни ўз ичига олган комплекс ёндашув зарур.

Тадқиқот учун 71 нафар бемор танлаб олинди, улар 3 гуруҳга ажратилди: 27 нафар елбўғоз, 23 нафар инвазив елбўғоз, 21 таси хориокарциномалар. Ривожланмаётган хомиладорлик билан 25 нафар аёллар назорат гуруҳи сифатида танланган.

Биринчи гуруҳдаги ЕБ ташхиси бўлган беморларда гистологик материалда моноклонал антиген реакцияларини ўрганиш қуйидаги натижаларни кўрсатди: 27 бемордан 1тада (4%) экспрессия йўқлиги, 18тада (66%) – 1 баллга тенг бўлиш, 2тада (7,4%) – меъёрлик бўёқлаш 2 баллга тенг, 4 беморда (15%) 3 баллга тенг хужайралар кучли бўялиши, 2тада (7,4%) — 4 баллга тенг кучли бўялиши (7,4%).

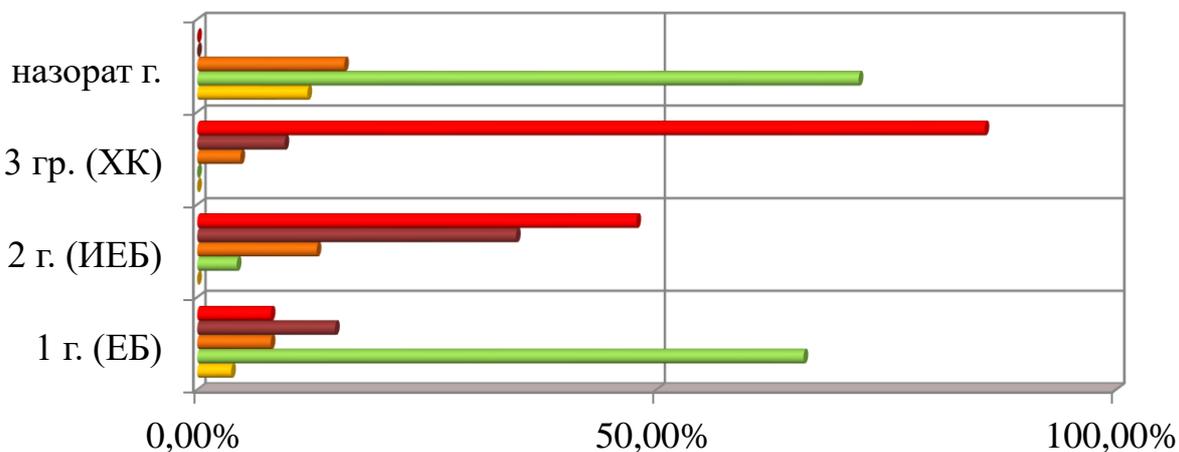
ЕБ тадқиқот қилиш натижасида 27 нафар бемордан 6 тасида (22,2%) хавфли трансформация хавфи юқори, деган хулосага келиб чиқдик.

2-гуруҳда инвазив ЕБ гистологик диагнози бўлган 23 нафар беморлардан 1 нафарида реактивлик йўқлиги (4,3%), 3 тада (13%) кам бўёқлаш, 8тада (34,7%) ўрта бўёқлаш ва 11 ҳолда (47,8%) хужайраларни кучли бўялиши кузатилди. ХК ташхиси бўлган беморларни ўз ичига олган 3- гуруҳни тадқиқотида оқсилнинг экспрессияси тенг бўлмаган ҳолда тақсимланган. 1та ҳолатда (4,7%) CLIC1 маркерига суст бўялиш (рангланиш интенсивлиги — 1 балл), 2та ҳолатда (9,5%) ўртача ижобий рангланиш (рангланиш интенсивлиги — 2 балл), 18 тасида (85,7%) цитотрофобласт хужайраларининг кучли рангланиши (бўёқлаш жадаллиги – 4 балл). Ҳеч қандай ҳолда негатив натижа кузатилмаган (расм 4).

Инвазив ЕБ тадқиқоти натижаларига кўра, 48,0% ҳолатларда (5 ва 6-расмни кўриш) цитотрофобластнинг дифференциацияланувчи клеткалари ядросида оқсилнинг юқори экспрессияси (бўёқлаш жадаллиги – 4 балл) қайд этилган.

ХК билан 21 нафар беморларнинг гистологик материални ИГК тадқиқотдан ўтказишда CLIC1 антигени билан 86,0% ижобий реакцияларни кўрсатди (расм 4). Гистологик препаратда (5-8-расм) синцитиотрофобласт ва

цитотрофобластнинг қатъий, ташкил этилмаган таблари ва атипик, чирокли хужайралари мавжудлигини таъкидлаш муҳим. Препаратдаги жигарранг рангга бўялган баъзи ижобий хужайралар хужайра циклининг митоз босқичида. Юқори митотик фаолият хориокарцинома учун ўтказилаётган танловда кўриб чиқилаётган тараққиётнинг истиқболли босқичида хос.



	1 г. (ЕБ)	2 г. (ИЕБ)	3 гр. (ХК)	назорат г.
■ 4	8%	47,80%	85,70%	0
■ 3	15%	34,70%	9,50%	0
■ 2	8%	13%	4,70%	16%
■ 1	66%	4,30%	0	72%
■ 0	3,70%	0	0	12%

Расм 4. Гурухларда CLIC1 экспрессиясини қиёслаш

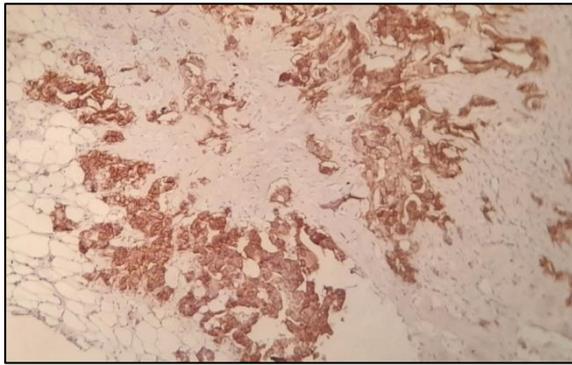
25 нафар назорат гурухи беморларида антигенини CLIC1 тадқиқотдан ўтказиш беморларнинг қуйидаги натижаларни аниқлади: 18 нафар беморда (72,0%) оксилнинг суст экспрессияси ва ҳеч қайси намунада ўрта ва кучли бўёқланиш кузатилмади.



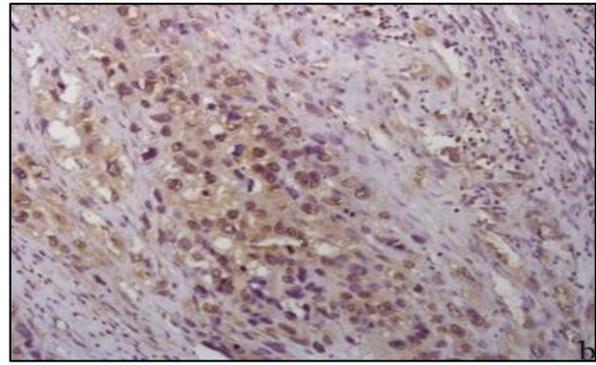
Расм 5. Елбўғоз.
ИГК кўриниш: CLIC1 оксили –
негатив реакция, х100



Расм 6. Елбўғоз.
ИГК кўриниш: CLIC1 оксили–
юқори позитив реакция, х100



Расм 7. Инвазив ЕБ.
ИГК кўриниш: CLIC1 оксигени-
юқори позитив реакция, x100



Расм 8. ХК.
ИГК кўриниш: CLIC1 оксигени-
юқори позитив реакция, x100

Жадвал 2

ГТК турли шаклларида CLIC1 маркери экспрессияси

Гуруҳ	N	CLIC1
Елбўғоз	27	3,88±0,55*
Инвазив елбўғоз	23	4.28 ±0.44
Хориокарцинома	21	6,60 ±0,52*
Назорат гуруҳи	25	0,5±0,01

* Эслатма: кўрсаткичлар орасидаги фарқ сезиларли; Стъудент t-мезонини критик қиймати = 2,013, аҳамиятлилик даражаси $p < 0,05$

Биринчи гуруҳдаги аёлларни 6 ой давомида кузатиш даврида, тўлиқ ЕБ ташхиси қўйилган 27 аёлдан 2 нафариди (7,4%) CLIC1 бўйича юқори ИГК балл билан баҳоланган кейинчалик УТТ натижалари, қондаги бетта-ИХГ даражаси билан тасдиқланган ХКни келиб чиқиши кузатилди.

Хулоса қилиб айтганда, кейинчалик ГТН га айланган тўлиқ ЕБлар хавфли трансформациядан ўтмаганларга қараганда юқори CLIC1 ифодасини кўрсатди ($p < 0,05$). ХК намуналарида CLIC1нинг ифода даражаси ЕБ намуналарига қараганда юқори еди ($p < 0,05$).

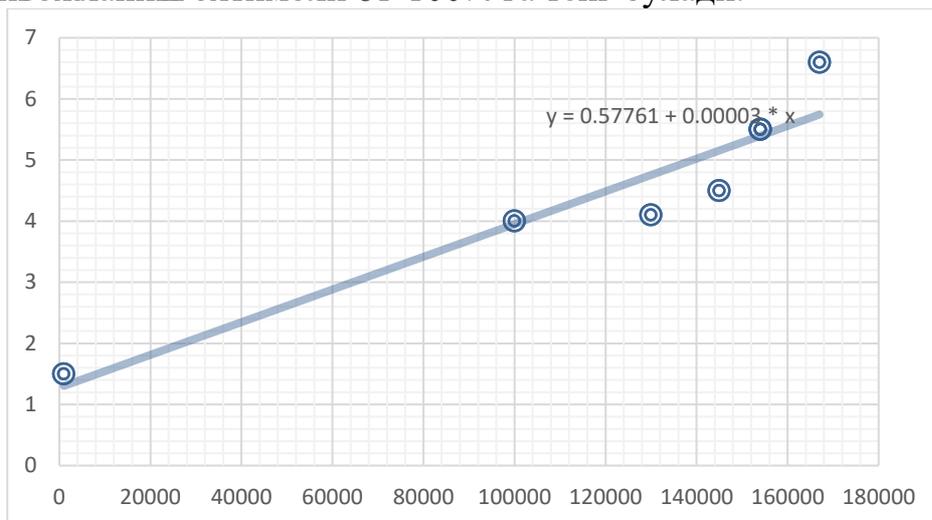
Қон зардобидидаги β -ИХГ даражаси ва CLIC1 оксигенининг ифодаси ўртасида корреляция таҳлили ўтказилди, бу тўғридан-тўғри кучли алоқа мавжудлигини кўрсатди (расм 9). Корреляция коэффициенти (r) 0,881 га тенг.

Хавф мезонлари ва хавфли шаклнинг ривожланиши прогнози.

Ўтказилган тадқиқот натижасида 30 ва ундан катта ёшдаги аёллар, кечки менархе (16 ёшдан ортиқ) каби ишончли (асосий) омиллар аниқланди, олдинги аборт ва хомила ташлаш, туғруқлар сони (4 ва ундан ортиқ), бетта-ИХГ ва CLIC1 экспрессияси 81-100% бўлиши, шунингдек, қўшимча омиллар (касб (уй бекаси), шаҳарда яшаш, куз-қиш мавсуми жинсий ҳаётнинг эрта бошланиши ва 0 (I) қон гуруҳи).

Юқорида қайд этилган омиллар хавф гуруҳига аёлларни киритиш учун ва ГТКни хавфли шакли ривожланишини прогнозлаш учун фойдаланилди.

Кўрсатилган омиллар қиймати 6 ва ундан ортиқ бўлган бўлса, хавфли шаклнинг ривожланиш эҳтимоли 81-100% га тенг бўлади.



Расм 9. Қон зардобдаги β-ИХГ даражаси ва CLIC1 оксилнинг ифодаси ўртасида корреляция графиги.

Хавф куйидаги формула орқали ҳисобланади:

$$R = \sum (f_1 + f_2 + \dots)$$

R - хавф

\sum - сумма

f- омилнинг баллдаги миқдорий эквиваленти

1,2 – омилнинг тартиб рақами

R < 6 – хавф паст даражада

R ≥ 6 – юқори хавф

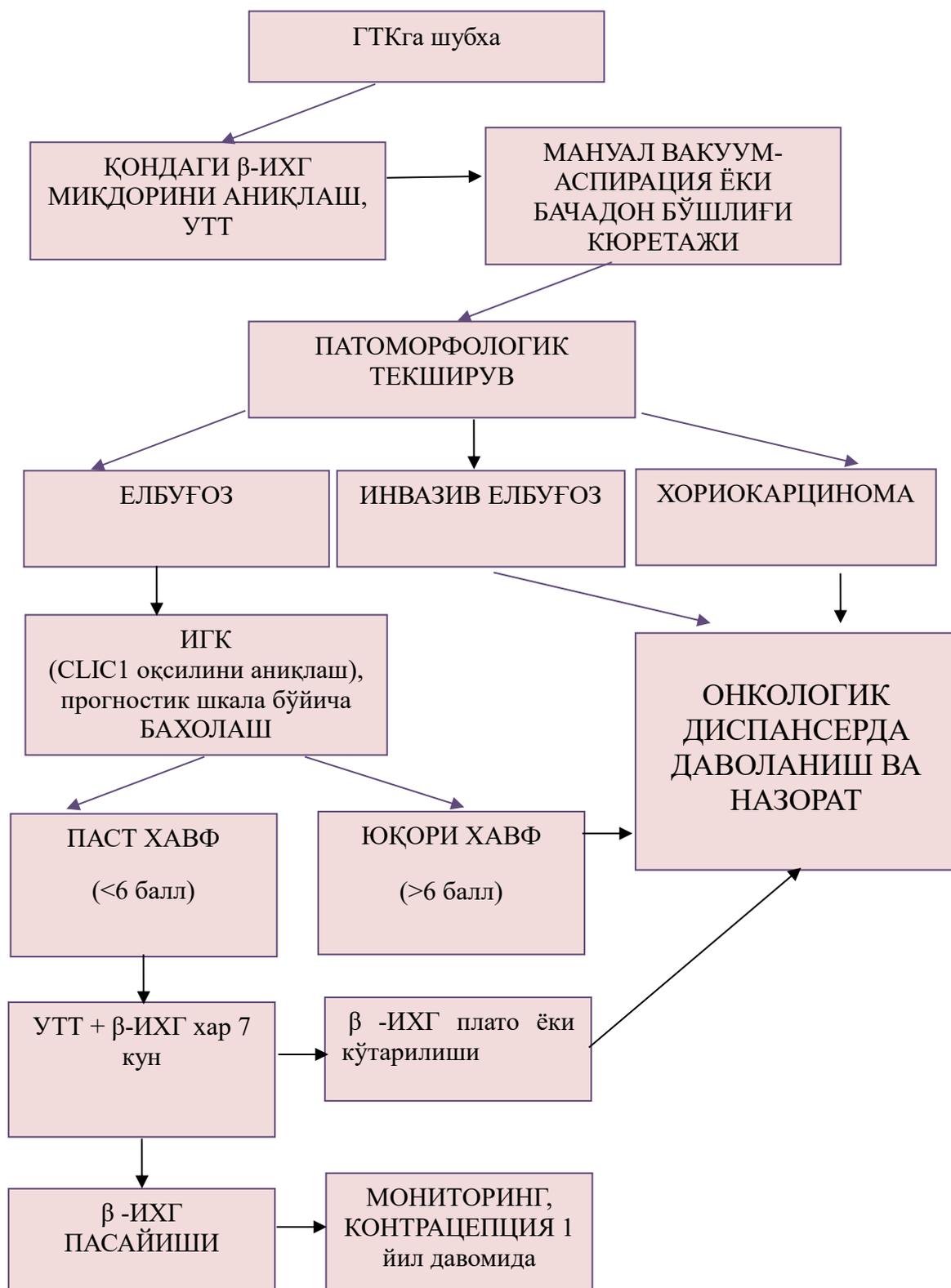
Юқорида келтирилган хавф омиллари асосида беморларни олиб бориш тактикаси алгоритми ишлаб чиқарилган.

Жадвал 3

ГТКнинг хавфли шакллари ривожланиши прогностик картаси

Омил рақами f	Омил номи	Балл
1.	Аёл ёши (≥ 30)	2
2.	Касб (уй бекаси)	1
3.	Шахарда яшаш	1
4.	Мавсум (куз-қиш)	2
5.	Кечки менархе (≥ 16)	3
6.	Эрта жинсий хаёт (17-20 ёш)	2
7.	Анамнезда табиий ва сунъий абортлар	3
8.	Туғруқлар сони (≥ 4)	3
9.	Ортиқча тана вазни (ТВИ ≥ 30)	3
10.	Қон гуруҳи 0 (I)	2
11.	Бирламчи β-ИХГ $\geq 10\,000$ ХЕ/мл	4
12.	ИГК (CLIC1 экспрессияси 81-100%)	5

ГТКнинг хавfli шаклини эрта ташхислаш ва прогнозлаш алгоритми



ХУЛОСАЛАР

"Гестацион трофобластик касалликни ташхислаш ва прогнозлашга янгича ёндашувлар" мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар ишлаб чиқилган:

1. Андижон вилоятида гестацион трофобластик касаллик 10000 ҳомиладор аёлларга 4,71 ҳолатни ташкил этади. Бунда елбўғоз учун - 4,6, хориокарциномада - 0,11 ни ташкил этади. Шаҳарда яшовчи аёлларда ГТК қишлоқ аҳолисига нисбатан 2,8 баробар кўпроқ учради – 10 000 нафар ҳомиладор аёлларга 11 ва 3,9 мос равишда.

2. Гестацион трофобластик касаллигининг персистенциясини эрта ташхислаш ва прогнозлашда CLIC1 оксилени қўллаган ҳолда иммуногистохимёвий тадқиқот усулининг самарадорлиги β -ИХГ даражаси ва CLIC1 оксиленинг экспрессияси ўртасидаги корреляция коэффициенти ($r = 0,881$) ва олинган натижалар орқали исботланди. Елбўғоз тўқимасини иммуногистохимёвий текшириш усули унинг хавфли трансформациясини эрта босқичда аниқлаш ва прогнозлашда усул сезгирлиги – 100%, спецификлиги – 84%лиги аниқланди.

3. Гестацион трофобластик касаллигининг хавфли шакллари ривожланишининг хавф омиллари қуйидаги асосий кўрсаткичлар эканлиги аниқланди: аёлларнинг ёши (>30 ёш), кеч менархе (>16 ёш), анамнезда абортлар, туғилиш сони (≥ 4), ортикча тана вазни (ТВИ ≥ 30), қонда β -ИХГ бирламчи юқори даражаси ($>10\ 000$ ХЕ/мл) ва иммуногистохимёвий тадқиқотда CLIC1 юқори экспрессияси (81-100%), шунингдек, қўшимча белгилар (касб (уй бекаси), шаҳарда яшаш, куз-қиш мавсуми, жинсий ҳаётнинг эрта бошланиши (20 ёшгача) ва 0 (I) қон гуруҳи) комбинацияси.

4. Гестацион трофобластик касалликнинг прогностик шкаласи ва олиб бориш алгоритмининг жорий этиш дифференциал ёндашувни белгилайди ва хавфли шаклларга ўтиш частотасини камайтиришга имкон беради, шу билан аёлларнинг ногиронлиги ва ўлимининг камайтиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

МАМАТОВА МАЛИКА РУСТАМОВНА

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ
ГЕСТАЦИОННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

14.00.14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ-2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2021.2.PhD/Tib1929.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Захирова Наргиза Нейматовна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Жураев Миржалол Дехконович**
доктор медицинских наук, профессор

Атаханова Нигора Эргашевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский Университет**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc. 04/30.12. 2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фараби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фараби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.
(Реестр протокола рассылки № ___ от _____ 2024 года).

М.Н. Тилляшайхов

Председателя научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Адилходжаев

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х. Ходжибеков

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность. В разных регионах мира уровень распространенности гестационной трофобластической болезни (ГТБ) сильно варьируется. Это может быть связано с влиянием на организм негативных факторов риска, различиями в регистрации статистических данных и диагностике. Согласно исследованиям, проведенным за последнее десятилетие, распространенность ГТБ в азиатских странах была намного выше, чем в Европе и Северной Америке. В США ГТБ встречается с частотой 1 на 1500 беременностей, в некоторых районах Индии эта частота составляет 1 на 200 беременностей. Кроме того, в Восточной Азии масштабы заболевания в 5-15 раз выше и достигают 1 случай на 120 беременностей¹. ГТБ включает следующие патологические изменения трофобласта: пузырный занос (ПЗ) - полный и частичный, а также злокачественные формы: инвазивный ПЗ, трофобластическая опухоль плацентарной площадки, эпителиоидная трофобластическая опухоль и хориокарцинома. В клинической практике наиболее распространенной трофобластической опухолью является ПЗ. В современных классификациях данный патологический процесс классифицируется как доброкачественный. В то же время Европейское общество по лечению трофобластических заболеваний и Международное общество по изучению трофобластических заболеваний предложили, полный и частичный ПЗ классифицировать как предраковые состояния и регистрировать как стадию 0 злокачественных трофобластических опухолей. Хориокарцинома (ХК) - наиболее агрессивная форма ГТБ. ХК характеризуется высокой злокачественностью, быстрым отдаленным метастазированием, но в результате ранней диагностики позволяет получить полноценное лечение и сохранить репродуктивное здоровье. Разработка методов ранней диагностики и прогнозирования злокачественных форм ГТБ является одной из актуальных проблем современной медицины.

В настоящее время в мире проводится ряд научно-исследовательских работ, посвященных распространенности, диагностике и лечению ГТБ. Однако, работы, связанные с прогнозированием злокачественных форм ГТБ на этапе ПЗ с использованием современных и доказанных методов исследования, таких как иммуногистохимический метод, а также изучение совокупности факторов риска, создание прогностической карты и алгоритма ранней диагностики и прогнозирования злокачественных форм ГТБ, требуют особого внимания и изучения.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской отрасли, адаптацию системы здравоохранения к требованиям мировых стандартов, в том числе на раннюю диагностику и эффективное лечение онкологических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития

¹ A Review of Current Management of Gestational Trophoblastic Disease. European Journal of Medical and Health Sciences, 2022, 4(5), 7–10. Mahendra, I. N. B. et al.

Нового Узбекистана на 2022–2026 годы обозначены следующие задачи, как поднятие на новый уровень медицинское обслуживание населения, «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению первичной медико-санитарной службой...»². Исходя из этих задач, целесообразным является проведение исследований, направленных на усовершенствование подходов к ранней диагностике и прогнозированию злокачественных форм ГТБ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годах» от 20 июня 2017 года, № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию оказания онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Довольно сложно найти отечественные работы, посвященные изучению ГТБ, так как последнее исследование в Узбекистане было проведено в 1993 году (Хашимов У.). Патогенез персистенции ГТБ в злокачественную форму у части пациентов до сих пор неясен. Наиболее распространена гипотеза о том, что патология, вызывающая развитие ГТН, уже присутствует к моменту эвакуации ПЗ. Предположение о том, что неоплазия возникает в результате неполной эвакуации ПЗ, неправдоподобно, т.к. в настоящее время эвакуация ПЗ стала выполняться на более ранних сроках гестации, под контролем УЗИ, с использованием современных методов вакуум-аспирации, однако снижения заболеваемости ГТН не отмечено (Тихоновская М.Н., 2013). Исследования, показали сильную корреляцию между дефицитом питания матерей во время зачатия их дочерей и развитие ПЗ во время беременности этих дочерей в дальнейшем. Это в основном дефицит витамина А, В9 (фолаты), бета-каротина и животных жиров в рационе в течение первой недели развития женского плода, который может нарушить нормальную дифференциацию их ооцитов (Braga A., et al., 2019).

Использование иммуногистохимического (ИГХ) метода исследования в изучении ГТБ было предпринято многими исследователями. Так, роль

² Указ Президента РУз № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022

маркера Ki67 изучалась многими исследователями в разные годы, но были получены противоречивые результаты (Hasanzadeh M., et al., 2013, Kar A, et al., 2019). Ученые из Турции пришли к выводу, что более высокие уровни экспрессии VEGF, HIF-1альфа и TGFбета3 при хориокарциноме могут быть вовлечены в развитие трофобластических заболеваний (Volat F. et al., 2010). В 2018 году группа бразильских исследователей использовали ИГХ для дифференциальной диагностики полного и частичного ПЗ. В качестве маркера был рекомендован белок p57 (Madi J.M., et al., 2018). В 2019 году в Индии проведена работа, в которой оценивалась роль регуляторных белков клеточного цикла, таких как циклин Е и p63 в дифференциальной диагностике различных форм ГТБ (Kar A, et al., 2019). Исследователями из Китая было проведено сравнение белковых профилей ПЗ с профилями злокачественно-трансформированных ПЗ. Было обнаружено 18 измененных белков в злокачественно-трансформированной группе. Среди них chloride intracellular channel protein 1 (CLIC1) был выбран авторами исследования 2011 года для дальнейшего изучения, уровни экспрессии CLIC1 в ткани хориокарциномы были выше, чем в ткани полного ПЗ. Исследование показало, что CLIC1 является потенциальным новым прогностическим биомаркером, который может указывать на высокий риск злокачественной трансформации ПЗ. Но данное исследование было ограничено в количестве образцов и, по словам самих исследователей, требовало дальнейшего изучения (Shi Z.H., et al. 2011).

В нашей стране научных исследований по изучению факторов прогноза для злокачественных форм ГТБ не проводилось. Эпидемиология ГТБ в Узбекистане изучена недостаточно, в официальной статистике учитываются лишь ее злокачественные формы, отсутствуют единые центры наблюдения за этим заболеванием.

Своевременная диагностика злокачественных форм ГТБ крайне важна для оптимизации планирования лечения. Правильное лечение на раннем этапе позволяет своевременно излечить абсолютное большинство больных, сохраняя репродуктивное здоровье женщин, не снижая качество их жизни. Всестороннее изучение факторов прогноза ЗНП позволит улучшить планирование лечения больных, выявить ранние факторы резистентности опухоли к стандартной химиотерапии и разработать научно обоснованные рекомендации по прогнозированию данной патологии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Андиганского государственного медицинского института.

Цель исследования: разработка и внедрение методов ранней диагностики и прогнозирования злокачественных форм гестационной трофобластической болезни.

Задачи исследования:

- изучить распространенность и структуру заболеваемости гестационной трофобластической болезнью;

- оценить роль методов исследования в ранней диагностике и прогнозировании персистенции гестационной трофобластической болезни;
- изучить факторы риска развития и определить критерии прогнозирования злокачественной трансформации гестационной трофобластической болезни;
- разработать прогностическую карту и алгоритм ведения гестационной трофобластической болезни на основании комплексной оценки полученных результатов исследования.

Объектом исследования для ретроспективного анализа служили 362 женщины, из них с ПЗ - 353, с хориокарциномой - 9. Для проспективного исследования - 71 женщина: 27 – с ПЗ, 23 – с инвазивным ПЗ, 21 – с ХК. 25 женщин с неразвивающейся беременностью были отобраны в качестве контрольной группы. Весь материал был собран в Ташкентском и Андижанском филиалах Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и в гинекологическом отделении Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка.

Предмет исследования: для выполнения поставленных цели и задач были использованы истории болезни и амбулаторные карты пациентов, для иммуногистохимического исследования - опухолевая ткань, а также венозная кровь - для определения уровня ХГЧ.

Методы исследований. В процессе выполнения научной работы были использованы следующие методы исследования: общеклинические (сбор анамнеза, жалоб, объективный осмотр), специальные (гинекологический осмотр), лабораторные (биохимические), инструментальные (ультразвуковое исследование), морфологические (гистологическое, ИГХ) и статистическая обработка данных.

Научная новизна исследования:

доказана высокая эффективность иммуногистохимического метода исследования в прогнозировании и ранней диагностике персистенции ГТБ путем выявления гиперэкспрессии белка SLIC1 в патологических тканях;

в качестве факторов риска развития ГТБ были обоснованы метаболические и гормональные нарушения, иммунологическая несовместимость между матерью и плодом, вирусная трансформация трофобласта;

согласно созданной прогностической шкале, было доказано, что оценка в 6 и более баллов у пациентов с пузырьным заносом является признаком высокого риска развития злокачественных форм ГТБ;

доказана оптимизация дифференцированного подхода к ведению, контролю и лечению больных с диагнозом ГТБ на основании деления на группы высокого и низкого риска по развитию злокачественных форм заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: определены факторы риска развития и клинические особенности

течения злокачественной формы ГТБ;

обосновано применение иммуногистохимического метода исследования с применением маркера CLIC1 для ранней диагностики и прогнозирования злокачественной формы ГТБ;

разработанные по результатам исследования алгоритм и прогностическая карта, послужили научной основой для внедрения их в лечебную деятельность гинекологов и онкологов с целью ранней диагностики и прогнозирования злокачественной формы ГТБ и ее профилактики.

Достоверность результатов исследования основана на примененных теоретических подходах и методах, методологической корректности проведенных обследований, достаточном количестве обследованных пациентов, в использовании современных взаимодополняющих клинических, лабораторных, рентгенологических, инструментальных, морфологических и статистических методов, а также в сравнении международных и отечественных исследований по разработке новых подходов к ранней диагностике и прогнозированию ГТБ.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в улучшении понимания патогенеза и биологических механизмов ГТБ, разработкой новых методов диагностики и лечения, выявлением новых биомаркеров и прогностических факторов, разработкой более точных диагностических тестов и эффективных терапевтических стратегий, продвижением персонализированной медицины.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что ранняя диагностика позволяет пациенту начать лечение на ранней стадии, что позволяет значительно повысить шансы на успешное излечение, снизить затраты здравоохранения, улучшить качество жизни пациентов, осуществлять мониторинг и профилактику заболевания.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению экспертной комиссии Андижанского государственного медицинского института №06/21 от 10 мая 2024 года.

1-научная новизна. Суть научной новизны: доказана высокая эффективность иммуногистохимического метода исследования в прогнозировании и ранней диагностике персистенции ГТБ путем выявления гиперэкспрессии белка CLIC1 в патологических тканях.

Значимость научной новизны: применение ИГХ метода, в частности, систематическое использование выявления гиперэкспрессии белка CLIC1 в патологически измененных тканях, помогает своевременно определить риск развития инвазивного ПЗ и ХК.

Внедрение научной новизны в практику: полученные результаты внедрены в практику Ферганского областного филиала приказом № 20/1 от 18.01.2023 года и Наманганского областного филиала приказом № 33/1 от 26.01.2023 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Социальная эффективность результатов научной новизны состоит из

следующего: сокращение сроков лечения злокачественных форм гестационной трофобластической болезни, предотвратить осложнения у пациенток и улучшить результаты лечения; полученная информация важна для прогнозирования риска развития и ранней диагностики опухолей женской репродуктивной системы, особенно инвазивного пузырного заноса и хориокарциномы.

Экономическая эффективность результатов научной новизны состоит из следующего: использование иммуногистохимического метода исследования для выявления гиперэкспрессии белка CLIC1 в патологически измененных тканях при ранней диагностике злокачественных форм гестационной трофобластической болезни помогает в улучшении диагностической точности, снижении затрат на не обоснованные процедуры, составляющие 1 600 000 сум на 1 пациентку. За счет сокращения общих расходов на 30% для 30 пациенток, находящихся под наблюдением, сэкономлено 14 400 000 сумов в год.

Вывод: При ранней диагностике и прогнозировании злокачественных форм гестационной трофобластической болезни внедрение иммуногистохимического метода исследования с выявлением гиперэкспрессии белка CLIC1 в патологически измененных тканях позволяет сэкономить бюджетные и внебюджетные средства на 14 400 000 сумов в год для 30 больных.

2-научная новизна. Суть научной новизны: в качестве факторов риска развития ГТБ были обоснованы метаболические и гормональные нарушения, иммунологическая несовместимость между матерью и плодом, вирусная трансформация трофобласта.

Значимость научной новизны: выявление факторов риска злокачественной трансформации гестационной трофобластической болезни позволяет расширить возможности диагностики риска развития инвазивного пузырного заноса и хориокарциномы, а также выявить группы риска развития заболевания.

Внедрение в практику результатов научной новизны: полученные результаты внедрены в практику Ферганского областного филиала приказом № 20/1 от 18.01.2023 года и Наманганского областного филиала приказом № 33/1 от 26.01.2023 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Социальная эффективность результатов научной новизны состоит из следующего: обеспечение психологического благополучия пациентов в результате снижения уровня стресса и тревожности благодаря раннему выявлению и началу лечения; улучшение качества жизни за счет эффективного лечения опасных форм заболевания.

Экономическая эффективность результатов научной новизны состоит из следующего: выявление факторов, прогнозирующих злокачественные формы гестационной трофобластической болезни и групп риска развития данного заболевания, приводит к снижению экономических затрат за счет снижения затрат на лечение и госпитализацию, позволяет достичь

экономической эффективности в размере 712 000 сум на 1 пациента. За счет снижения затрат у 30 пациентов, находящихся под наблюдением, сэкономлено 4 272 000 сумов в год.

Вывод: внедрение результатов позволяет своевременно выявлять больных, своевременно проводить профилактику и лечение, тем самым снижая заболеваемость и смертность женщин, улучшая качество жизни. Определение факторов риска развития злокачественных форм заболевания приводит к снижению стоимости лечения и госпитализации на 4 272 000 сумов в год.

3-научная новизна. Суть научной новизны: согласно созданной прогностической шкале, было доказано, что оценка в 6 и более баллов у пациентов с пузырьным заносом является признаком высокого риска развития злокачественных форм ГТБ.

Значимость научной новизны: разработана шкала прогнозирования развития злокачественных форм гестационной трофобластической болезни и определены показатели высокого риска.

Внедрение в практику результатов научной новизны: полученные результаты внедрены в практику Ферганского областного филиала приказом № 20/1 от 18.01.2023 года и Наманганского областного филиала приказом № 33/1 от 26.01.2023 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Социальная эффективность результатов научной новизны состоит из следующего: повышение эффективности диагностики на ранних стадиях заболевания; раннее выявление пациенток с высоким риском малигнизации гестационной трофобластической болезни, раннее начало лечения и повышение ее успешности с сохранением репродуктивной функции пациенток.

Экономическая эффективность результатов научной новизны состоит из следующего: оптимизация процесса диагностики и лечения. У больных хориокарциномой и инвазивным пузырьным заносом стоимость государственных финансовых затрат в случае принятия мер профилактики минимизация общей стоимости государственных финансовых затрат составила 82,3%, то есть 21 235 500 сумов.

Вывод: внедрение результатов исследований в практику, раннее и более точное выявление злокачественной трансформации исключает необходимость проведения дорогостоящих медицинских процедур или хирургических вмешательств на поздних стадиях заболевания, а минимизация общей стоимости государственных финансовых затрат составила 82,3%, т.е. 21 235 500 сум.

4-научная новизна. Суть научной новизны: обоснован дифференцированный подход к ведению больных с ГТБ на основании разделения на группы высокого и низкого риска по развитию злокачественных форм заболевания.

Значимость научной новизны: расширены актуальные в онкогинекологической практике теоретические и клинические концепции

ранней диагностики и прогнозирования злокачественных форм гестационной трофобластической болезни.

Внедрение в практику результатов научной новизны: полученные результаты внедрены в практику Ферганского областного филиала приказом № 20/1 от 18.01.2023 года и Наманганского областного филиала приказом № 33/1 от 26.01.2023 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Социальная эффективность результатов научной новизны состоит из следующего: предложенный алгоритм ведения гестационной трофобластической болезни помогает врачам быстро и точно определить оптимальный план лечения для каждой пациентки; улучшение качества оказания медицинской помощи, за счет персонализированного лечения и ухода, соответствующее их конкретным потребностям.

Экономическая эффективность результатов научной новизны состоит из следующего: оптимизация использования ресурсов здравоохранения, сокращение сроков нетрудоспособности. Использование алгоритма ранней диагностики и прогнозирования злокачественных форм гестационной трофобластической болезни позволило снизить затраты на лечение на 1 470 000 сум на 1 пациентку.

Вывод: для повышения информативности исследования и уменьшения ошибок интерпретации результатов необходимо следовать разработанному алгоритму и шкале прогнозирования. Общая экономическая выгода составляет 20 142 000 сумов в год.

Апробация результатов исследования. Результаты работы обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 4 республиканских.

Публикация результатов исследования. По материалам диссертации опубликованы 17 публикаций, из которых – 8 журнальных статей, в том числе – 3 зарубежных, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан; 10 – тезисов, в том числе – 5 зарубежных.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырёх глав, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Основное содержание диссертации изложено на 120 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику

результатов исследования, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Современное представление о гестационной трофобластической болезни (обзор литературы)»**, рассмотрено современное состояние проблемы гестационной трофобластической болезни, ее эпидемиология, этиопатогенез и методы диагностики, на основе опубликованных работ современных отечественных и зарубежных исследователей. Анализируются клинико-эпидемиологические, этиологические и прогностические вопросы, тщательно и всесторонне изучаются научные и практические аспекты проводимых работ.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Материалы и методы исследования»**, содержится информация об использованном материале и используемых методах исследования.

Для ретроспективного анализа были использованы истории болезни 362 женщин с ГТБ, из них 353 с ПЗ и 9 с ХК. Был проведен анализ архивных данных за 2012-2021 гг. Территориальными единицами служили районы и города Андижанской области.

Для проспективного этапа исследования служили 71 женщина, которые были разделены на 3 группы: 1 группа – 27 женщин с доброкачественным ПЗ, 2 группа - 23 женщины с инвазивным ПЗ и 3 группа – 21 женщина с ХК. Контрольную группу составили 25 женщин с неразвивающейся беременностью. Сбор материалов и исследований был проведен на базе Ташкентского и Андижанского филиалов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. Материал для контрольной группы был получен в гинекологическом отделении Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка.

Всем женщинам проспективной группы, включая группу контроля, было проведено ИГХ исследование с использованием маркера CLIC1.

В процессе выполнения научной работы были использованы следующие методы исследования: общеклинические (изучение жалоб, сбор анамнеза, в том числе оценка акушерско-гинекологического анамнеза, изучение сопутствующей патологии), специальные (гинекологический осмотр), лабораторные (общеклинические, биохимические), инструментальные (ультразвуковое исследование (УЗИ)), морфологические (гистологическое, ИГХ) и статистическая обработка данных.

Третья глава диссертации, озаглавленная **«Результаты изучения клинических особенностей и факторов риска развития гестационной трофобластической болезни»**, содержит описание показателей заболеваемости ГТБ в Андижанской области. Результаты показали, что в Андижанской области за период 2012-2021 гг. было всего зарегистрировано 362 больных ГТБ, ежегодно в среднем по $35 \pm 9,8$ больных. При этом с ХК было 9 (2,4%), ПЗ – 353 (97, 6%). Из них среди жителей города Андижана всего было

зарегистрировано 112 (31,0%) больных ГТБ (ежегодно по 12), а среди жителей районов области 250 (69,0%, ежегодно по 28). Больные с ПЗ среди городских жителей составляли 109 (30%), по районам 244 (67%). ХК была выявлена у 3 (1%) городских и 6 (2%) сельских жителей (рис 1).

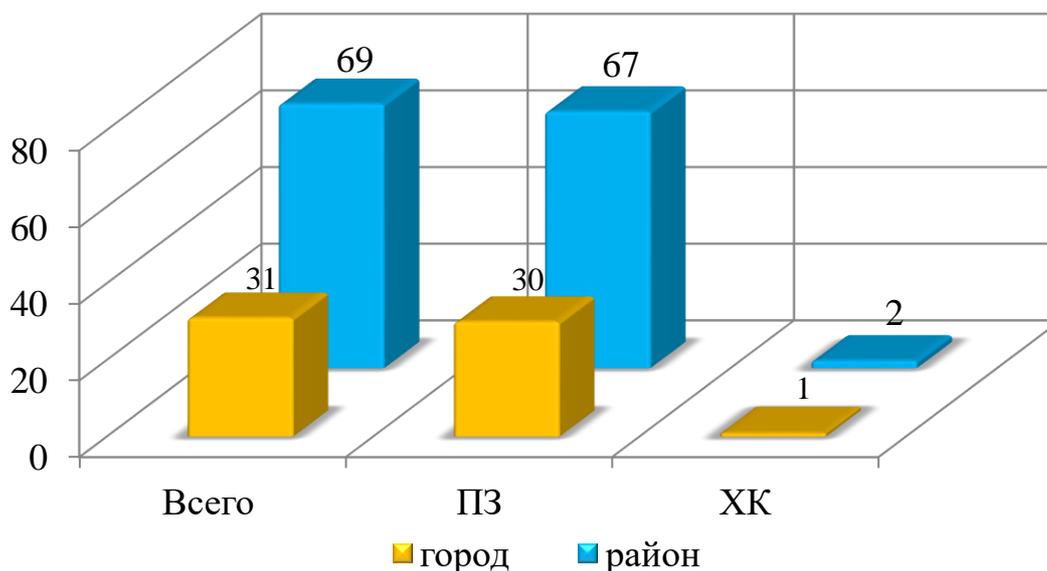


Рисунок 1. Распространенность по месту проживания пациенток с ГТБ в Андижанской области (2012-2021 гг), %

Изучения распространенности ГТБ показало, что уровень заболеваемости среди жителей Андижанской области в мировом масштабе занимает промежуточное положение.

Частота ГТБ в целом по области составляет 4,71 случаев на 10000 беременностей. При ПЗ этот показатель составляет 4,6, при хориокарциноме - 0,11, причем у женщин, проживающих в городе, ГТБ встречалась в 2,8 раза чаще по сравнению с жителями районов – 11 и 3,9 на 10 000 беременных соответственно.

На рис.2 показано, что наибольшее число случаев ПЗ отмечено в возрасте 20-29 лет - 52%, а ХК в возрасте 30-39 лет – 39%. Самая низкая распространенность как при ПЗ, так и при ХК - у женщин в возрасте до 20 лет. В то же время, самое высокое соотношение между ХК и ПЗ было отмечено в этой возрастной группе соотношением ПЗ к ХК - 1:17, затем эта разница уменьшается и в возрастной группе 30-39 и 40-49 лет составляет 1:2 и 1:3.

Однако, представленные выше данные о возрастном составе больных ГТБ, не отражают частоты заболевания, так как известно, что заболеваемость определяется в расчете на число беременностей. Нами рассчитаны соответствующие среднегодовые показатели возрастной заболеваемости (рис. 3).

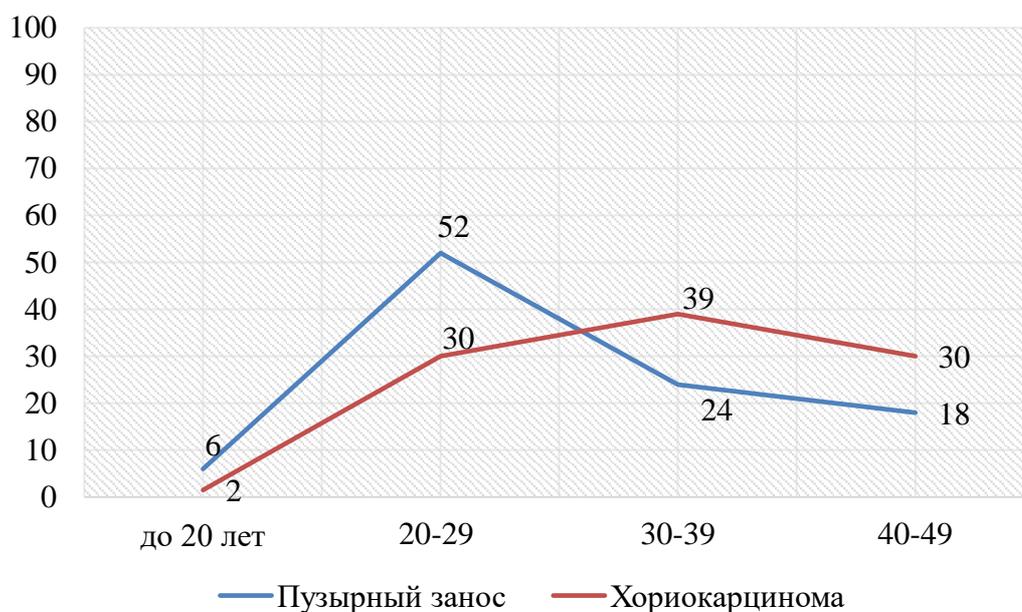


Рисунок 2. Возрастная структура женщин с ГТБ, %

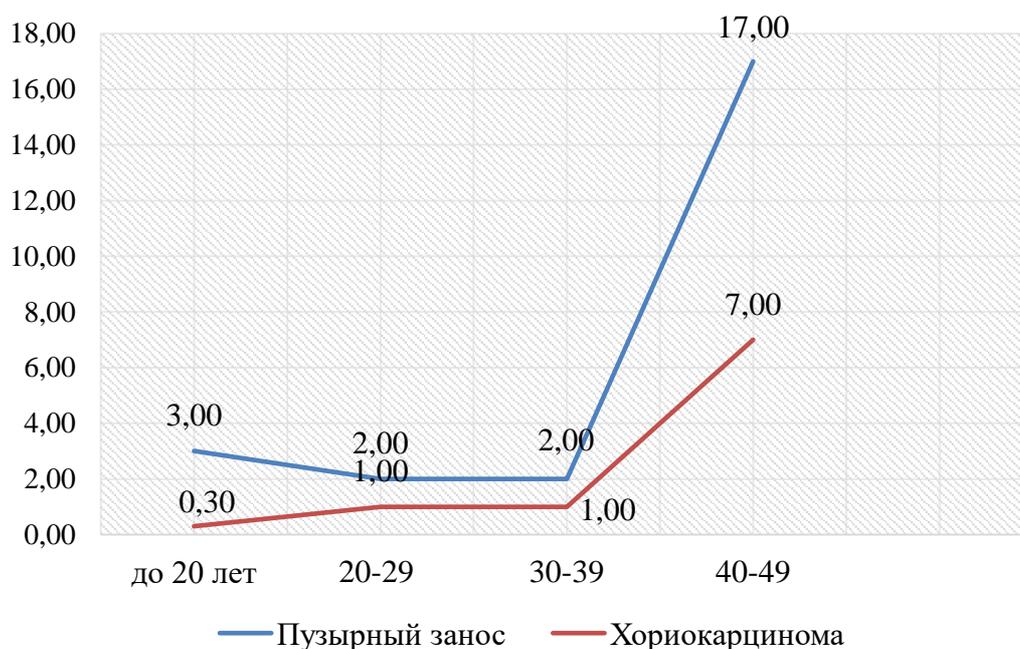


Рис. 3. Возрастное распределение больных трофобластической болезнью в расчете на 10 000 беременных женщин.

Как видно из рис. 3, при таком анализе самая высокая заболеваемость ГТБ отмечена в возрастной группе 40-49 лет. Низкую долю числа заболеваний в этой возрастной группе, полученную рядом исследователей, можно объяснить не пониженной склонностью к заболеванию ГТБ, а меньшим количеством (2,0 на 10 000) беременностей в этом возрасте.

При ПЗ отмечается два подъёма заболеваемости по возрастам: в молодом возрасте, когда идет расцвет полового созревания и при возрастном угасании функции половой системы женщин, а при ХК наблюдается динамический рост заболеваемости по мере увеличения возраста, начиная с 30-39 лет.

Для выявления факторов, указывающих на возможность развития ГТБ, был проведен анализ данных анамнеза, клинических исследований в исследуемых группах. В результате проведенного ретроспективного исследования были выявлены следующие факторы риска развития ГТБ:

Социальные – проживание в городской местности, домохозяйки.

Возраст женщины - при ПЗ отмечается два подъёма заболеваемости по возрастам: в молодом возрасте, когда идет расцвет полового созревания и при возрастном угасании функции половой системы женщин, а при ХК наблюдается динамический рост заболеваемости по мере увеличения возраста.

Сезонность – повышение заболеваемости злокачественными формами в осенне-зимний период.

Гинекологические - позднее менархе (после 16 лет), раннее начало половой жизни (до 20 лет), воспалительные заболевания половых органов.

Паритет – частые аборт как искусственные, так и самопроизвольные в анамнезе, первая беременность для ПЗ и 4-5 беременность для ХК.

Избыточная масса тела и ожирение.

Группа крови 0 (I). (табл. 1)

Таблица 1

Факторы риска развития ГТБ

№	Признаки	ГТБ, (n=362)		Критерий Фишера, (p)	Критерий χ^2	Сила связи
		абс	%			
1.	Возраст женщин (>30 лет)	217	59,9	<0,001	12.531	Средняя
2.	Профессия (домохозяйка)	238	65,7	<0,001	2.532	Слабая
3.	Городская местность проживания	250	69,0	<0,001	4.160	Слабая
4.	Сезон года (осень-зима)	235	64,9	<0,001	18.280	Средняя
5.	Позднее менархе (≥ 16 лет)	154	42,5	<0,001	111.275	Сильная
6.	Раннее начало половой жизни (17-20 лет)	242	66,8	>0,05	11.104	Средняя
7.	Предшествующие аборт и выкидыши	198	54,6	<0,001	34.198	Сильная
8.	Количество родов (≥ 4)	165	45,5	<0,001	21.732	Сильная
9.	Избыточный вес (ИМТ ≥ 30)	188	51,9	<0,001	33.680	Сильная
10.	Группа крови 0 (I)	162	44,7	<0,001	19.175	Средняя

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «**Результаты собственных исследований и их обсуждение**», отражаются результаты

проспективного исследования 71 пациентки с различными формами ГТБ. Описаны результаты общеклинических и специальных методов исследования.

Обоснована роль УЗИ при различных формах ГТБ. Для диагностики ПЗ до эвакуации опухоли из полости матки, УЗИ является самым ранним методом распознавания заболевания. В связи с этим желательна проведение УЗИ у всех женщин с любой патологией беременности для раннего выявления пузырной беременности. После эвакуации опухоли УЗИ должно являться одним из обязательных методов для исключения персистенции трофобластических процессов в полости матки и лютеиновых кист яичников, особенно при небольших их размерах, которые пальпаторно не удается определить, а также для раннего выявления отдельных форм метастазов в печени и других органах. Необходимо дополнять УЗИ цветовым доплеровским картированием для дифференциальной диагностики различных форм ГТБ, в особенности ее злокачественных форм. Но, несмотря на преимущества УЗИ, данный метод исследования не прогнозирует развитие злокачественных форм на этапе ПЗ. Таким образом, сопоставление клинических, лабораторных и эхографических данных точность диагностики ПЗ приближается к 100%. Параметры эффективности метода: чувствительность – 90,7%, специфичность – 73,2%, точность – 85,1%.

Определение β -ХГЧ является диагностическим маркером ГТБ и должно быть обязательным компонентом диагностики данного заболевания.

Диагностическая чувствительность определения β -субъединицы ХГ в сыворотке крови при ГТБ составляет почти 100%. Лишь в единичных случаях, при некротическом распаде трофобластической опухоли наблюдалось снижение уровня данного маркера. Раннее определение гормона в крови при пузырном заносе и его мониторинг позволяет относительно рано диагностировать инвазивную форму болезни и своевременно начать лечение. Увеличение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови подряд в 3-х исследованиях за 14 дней или его плато свидетельствует о наличии одной из злокачественных форм ГТБ.

Проведенное патоморфологическое исследование показало, что, несмотря на необходимость проведения морфологического метода диагностики при ГТБ, не во всех случаях может подтвердиться наличие трофобластической опухоли, особенно, если в исследуемый материал не попадет опухолевая ткань или опухоль начинает некротизироваться, что установлено при повторных соскобах, а иногда из-за сложности морфологической структуры самой опухоли. Так, в материалах первого соскоба был диагностирован ПЗ в 96,0%, ХК в 82,0% случаев, тогда как в материалах повторного соскоба был диагностирован ПЗ только в 50,0% и ХК в 77,9% случаев. Как показало наше исследование, во всех случаях прерывания беременности необходимо проводить морфологическое исследование, т.к. не редко на ранних сроках беременности ПЗ трудно отличить от неразвивающейся беременности опираясь только на результаты УЗИ. Напротив, при злокачественных формах ГТБ морфологическое

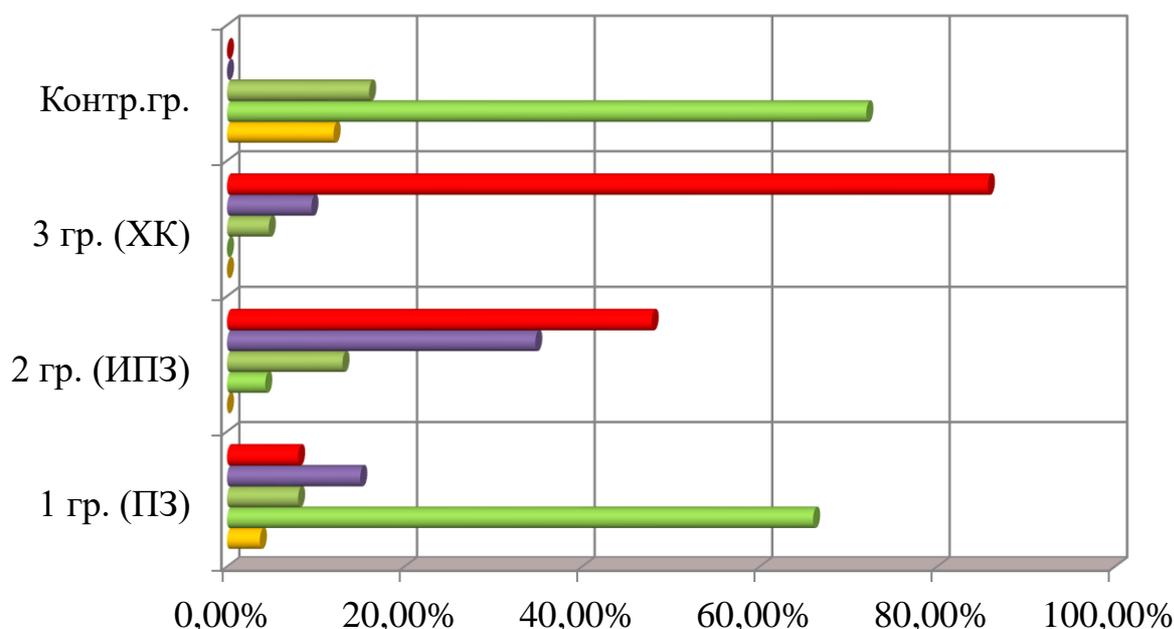
заключение не всегда отражает реальную картину, и использование УЗИ более информативно. Исходя из этого, необходим комплексный подход к диагностике ГТБ, включающий УЗИ, измерение уровня β -ХГЧ, а также внедрение современного ИГХ метода исследования.

Для ИГХ исследования служили 71 пациентка с ГТБ и разделены на 3 группы исследуемых в них: 27 образцов пузырного заноса, 23 – инвазивного пузырного заноса, 21 – хориокарциномы. В качестве контроля были выбраны 25 женщин с неразвивающейся беременностью.

ИГХ исследование реакций моноклонального антигена CLIC1 на гистологическом материале у пациентов первой группы с диагнозом ПЗ показало следующие результаты: из 27 пациентов, у 1 (4%) отмечалось отсутствие экспрессии, у 18 (66%) - слабое окрашивание равное 1 баллу, у 2 (7,4%) - умеренное окрашивание равное 2 баллам, у 4 пациентов (15%) выявилось сильное окрашивание клеток равное 3 баллам, и у 2 (7,4%) – сильное окрашивание равное 4 баллам. На основании результатов ИГХ исследования ПЗ нами сделан вывод, что из 27 пациенток у 6, соответственно 22,2%, есть высокий риск злокачественной трансформации.

Во 2 группе у 23 пациенток с гистологическим диагнозом инвазивный ПЗ результаты ИГХ исследования показали, что в 1 случае (4,3%) отмечалось отсутствие реактивности, в 3 (13%) - слабое окрашивание, в 8 (34,7%) - умеренное окрашивание и в 11 случаях (47,8%) - сильное окрашивание клеток. Экспрессия белка CLIC1 при исследовании 3 группы, которая включала 21 больную с диагнозом ХК, была распределена неравномерно. В одном случае (4,7%) отмечалось слабое окрашивание на маркер CLIC1 (интенсивность окрашивания – 1 балл), в 2 случаях (9,5%) – умеренное позитивное окрашивание (интенсивность окрашивания – 2 балла), и в 18 образцах тканей ХК (85,7%) – сильное окрашивание ядер клеток цитотрофобласта и собственно ХК (интенсивность окрашивания и распространения – 4 балла). Отрицательный результат с CLIC не наблюдался ни в одном случае. ИГХ исследование антигена CLIC1 у 25 больных контрольной группы с диагнозом неразвивающейся беременности выявило следующие результаты: у 18 пациентов (72,0%) отмечалась слабая экспрессия белка CLIC1, и у 7 пациенток (28,0%) слабое окрашивание в областях формирования трофобласта (интенсивность и распространенность окрашивания – 1 балл соответственно). Умеренное и сильное окрашивание клеток на CLIC1 не было обнаружено ни в одном из материалов пациентов контрольной группы (рис. 4).

Исходя из результатов гистологического исследования, изображенного на рис. 6, белок CLIC1 в образцах тканей пациентов с ПЗ был слабо выражен в цитоплазме и ядерных структурах некоторых клеток трофобласта, попавших в поле зрения (интенсивность окрашивания – 1 балл, распространенность позитивной реакции – 1 балл). Результаты ИГХ реакций тканей трофобласта на CLIC1 при инвазивном ПЗ, выявили высокие показатели экспрессии белка в ядрах клеток цитотрофобласта в 82% исследуемых случаев (рис. 4).



	1 гр. (ПЗ)	2 гр. (ИПЗ)	3 гр. (ХК)	Контр.гр.
■ 4	8%	47,80%	85,70%	0
■ 3	15%	34,70%	9,50%	0
■ 2	8%	13%	4,70%	16%
■ 1	66%	4,30%	0	72%
■ 0	3,70%	0	0	12%

Рисунок 4. Сравнение экспрессии CLIC1 в исследуемых группах

Результаты ИГХ исследования инвазивного ПЗ показали, что в 48,0% клинических случаев (рис. 4) отмечалась высокая экспрессия белка CLIC1 в ядрах дифференцирующихся клеток цитотрофобласта (интенсивность окрашивания – 4 балла). Положительная реакция на показатель CLIC1, который достигает почти половины случаев с агрессивной формой ПЗ, свидетельствует о высокой практической роли белка CLIC1 при необходимости исключения злокачественного процесса экстраэмбриональных тканей и проведения дифференциальной диагностики

ИГХ исследование гистологического материала 21 больной с ХК показали в общей сумме 86,0% положительных реакций с антигеном CLIC1 (рис. 4). На гистологическом препарате (рис. 8) важно отметить наличие сплошных, не организованных листов и скоплений атипичных, уродливых клеток как синцитиотрофобласта, так и цитотрофобласта. Некоторые из позитивных клеток, окрашенных в коричневый цвет на препарате, находятся на стадии митоза клеточного цикла. Высокая митотическая активность характерна для ХК на любой стадии ее развития, наблюдающаяся в исследуемой выборке.



Рис 5. ПЗ. ИГХ реакция с антителами CLIC1 – отрицательная реакция, большинство клеток цитотрофобласта ворсин негативны, синцитиальные клетки негативны, x100.



Рис 6. ПЗ. ИГХ реакция с антителами CLIC1 – высокая положительная реакция, большинство клеток цитотрофобласта ворсин позитивны, многочисленные позитивные клетки вневорсинчатого цитотрофобласта, синцитиальные клетки негативны, x100.

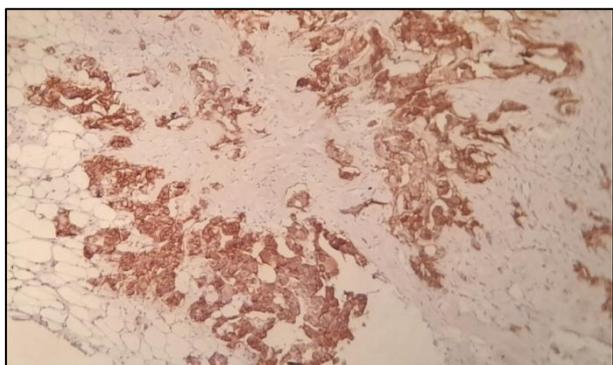


Рис 7. Инвазивный ПЗ. ИГХ реакция с антителами CLIC1 – высокая экспрессия в ядрах цитотрофобластов, x100.

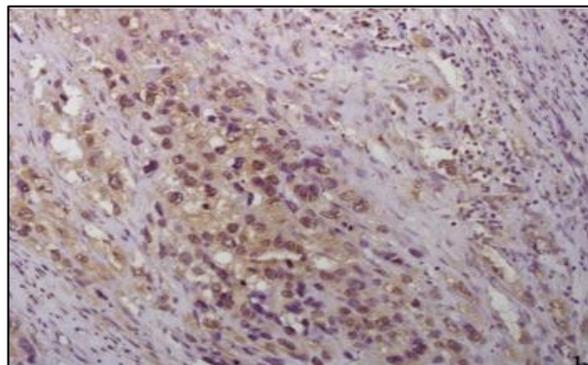


Рис 8. ХК. ИГХ реакция с антителами CLIC1 – высокая экспрессия белка в ядрах почти всех цитотрофобластов, x100.

Нами было проведено наблюдение за исследуемыми женщинами первой группы в течение 6 месяцев. Из 27 женщин с диагнозом полный ПЗ у 2 (7,4%) в дальнейшем развилась ХК, что было подтверждено результатами УЗИ, уровнем ХГЧ в крови, а также высоким ИГХ баллом на CLIC1.

Таким образом, полные ПЗ, которые в последствие развились в ГТН, показали значительно более высокие уровни экспрессии CLIC1, чем у тех, кто не подвергся злокачественной трансформации ($p < 0,05$). Уровень экспрессии CLIC1 в образцах ХК был выше, чем в образцах ПЗ ($p < 0,05$).

Проведен корреляционный анализ между уровнем β -ХГЧ в сыворотке крови и экспрессией белка CLIC1, который показал наличие прямой сильной связи (рис. 9). Коэффициент корреляции (r) равен 0.881. Связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – высокая. Число степеней свободы (f) составляет 69, t -критерий Стьюдента равен 8.133. Критическое значение t -критерия Стьюдента при данном числе

степеней свободы составляет 2.093. $t_{\text{набл}} > t_{\text{крит}}$, зависимость признаков статистически значима ($p=0.000000$).

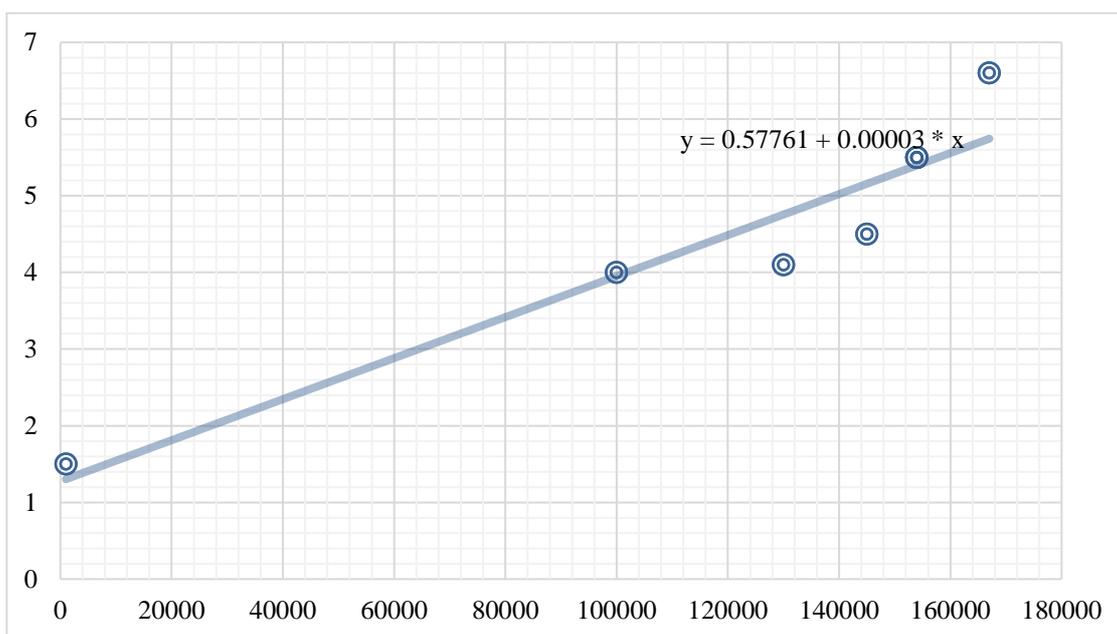


Рис.9. График корреляции между уровнем β-ХГЧ в сыворотке крови и экспрессией белка CLIC1 у женщин с ГТБ.

Критерии риска и прогноз развития злокачественной формы ГТБ.

В результате проведенного исследования выявлены достоверные (основные) факторы, такие как возраст женщин (≥ 30 лет), позднее менархе (≥ 16 лет), предшествующие аборт и выкидыши, количество родов (≥ 4), избыточный вес (ИМТ ≥ 30), первоначально высокий уровень β-ХГЧ (> 10000 МЕ/мл) и экспрессия CLIC1 (81-100%), а также дополнительные факторы (профессия (домохозяйка), проживание в городской местности, осенне-зимний сезон, раннее начало половой жизни (17-20 лет) и группа крови 0 (I)).

Вышеперечисленные факторы были использованы для прогноза развития злокачественной формы ГТБ с включением женщин в группу риска. Вероятность развития злокачественной формы были эмпирически оценены по максимально возможной частоте встречаемости 81-100%. Согласно указанной частоте, определили 5 бальную систему с шагом в 20% на каждый балл. Оценка каждого фактора в таблице 3 проводится согласно частоте его выявления в основной группе по 5-ти бальной шкале. При выявлении указанных факторов, с суммой баллов равной 6 и более, вероятность развития злокачественной формы ГТБ будет равна 81-100%:

- 0-20 % - 1 балл
- 21-40 %- 2 балла
- 41-60 %- 3 балла
- 61-80% - 4 балла
- 81-100%-5 баллов

Риск оценивали по формуле:

$$R = \sum (f1 + f2 + \dots)$$

R - риск

Σ - сумма

f- количественный эквивалент фактора в баллах

1,2 - порядковый номер фактора

При $R < 6$, риск не установлен

При $R \geq 6$, пациенты включаются в группу риска.

Таблица 3

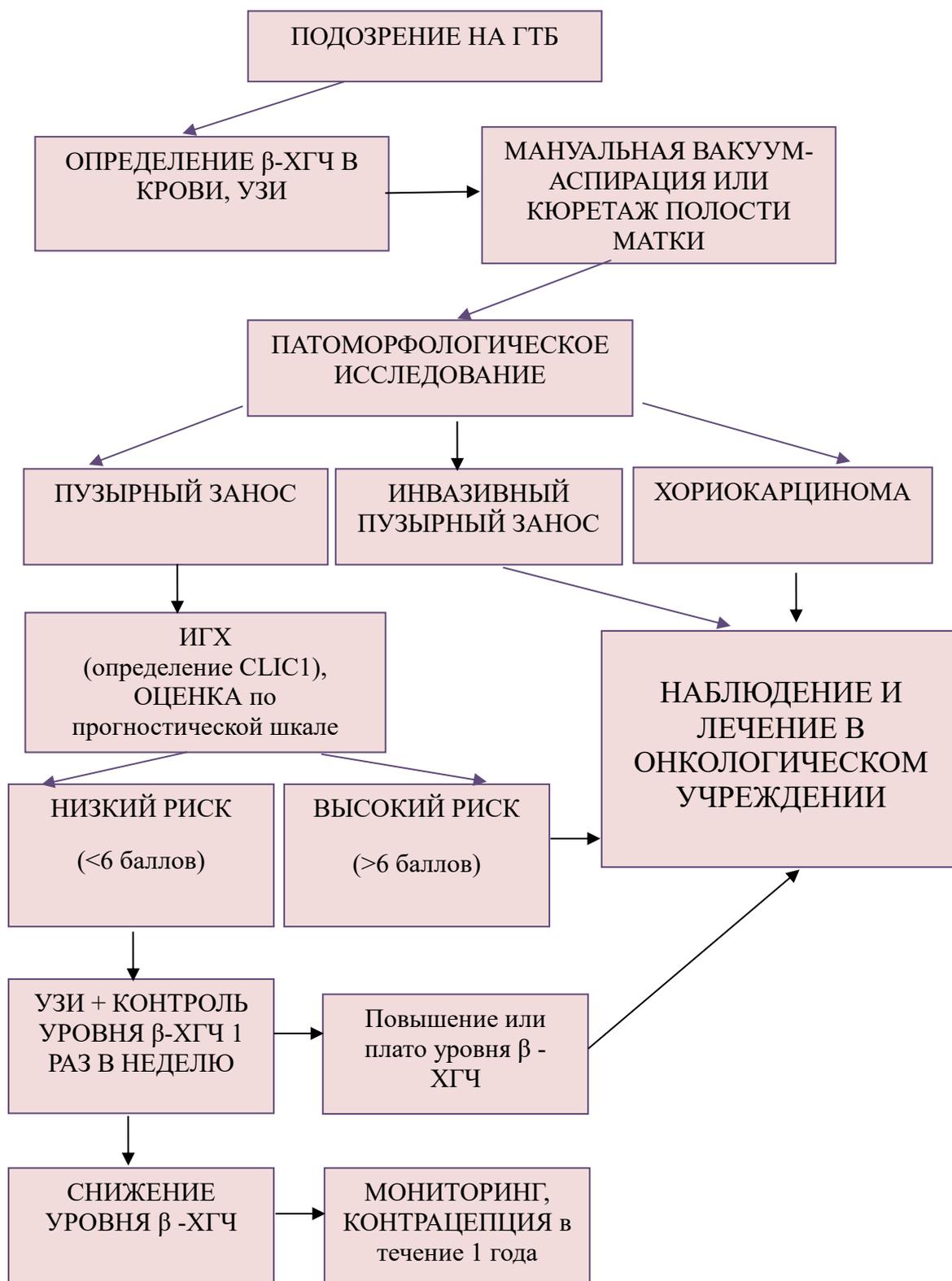
Количественные эквиваленты факторов риска злокачественной формы ГТБ
(Прогностическая шкала)

Номер фактора (f)	Наименование фактора	Баллы
1.	Возраст женщин (≥ 30 лет)	2
2.	Профессия (домохозяйка)	1
3.	Городская местность проживания	1
4.	Сезон года (осень-зима)	2
5.	Позднее менархе (≥ 16 лет)	3
6.	Начало половой жизни (17-20 лет)	2
7.	Предшествующие аборты и выкидыши	3
8.	Количество родов (≥ 4)	3
9.	Избыточный вес (ИМТ ≥ 30)	3
10	Группа крови 0 (I)	2
11.	Первоначальный уровень β -ХГЧ в крови ($\geq 10\ 000$ МЕ/мл)	4
12.	ИГХ (экспрессия CLIC1 81-100%)	5

В совокупности с вышеуказанными факторами, был разработан алгоритм ведения пациентов с ГТБ.

В соответствие с данным алгоритмом, все женщины с подозрением на ГТБ после общеклинических методов исследования, анализа на уровень β -ХГЧ, УЗИ, должны пройти процедуру вакуум-аспирации и/или кюретажа полости матки с дальнейшим гистологическим исследованием. После подтверждения диагноза ПЗ, необходимо проведение ИГХ с применением маркера CLIC1 и оценивание по прогностической шкале. При высоком риске развития злокачественной ГТБ необходимо направить женщину в специализированное онкологическое учреждение для дальнейшего лечения и наблюдения.

Алгоритм ранней диагностики и прогнозирования злокачественной формы ГТБ



ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Новые подходы в диагностике и прогнозировании гестационной трофобластической болезни» сформулированы следующие выводы:

1. В 2012-2021 гг. в Андижанской области частота гестационной трофобластической болезни составила 4,71 случаев на 10000 беременностей. При пузырном заносе этот показатель составил 4,6, при хориокарциноме - 0,11. У женщин, проживающих в городе, гестационная трофобластическая болезнь встречалась в 2,8 раза чаще по сравнению с жителями районов – 11 и 3,9 на 10 000 беременных, соответственно.

2. Доказана эффективность метода иммуногистохимического исследования тканей пузырного заноса с использованием белка CLIC1, который позволяет выявлять на ранней стадии и предсказать его злокачественную трансформацию. Проведенный корреляционный анализ между уровнем β -ХГЧ в сыворотке крови и экспрессией белка CLIC1 показал наличие прямой сильной связи ($r=0.881$). Чувствительность метода – 100%, специфичность – 84%, точность – 90%.

3. Определено, что факторами риска развития злокачественной гестационной трофобластической болезни являются следующие основные показатели: возраст женщин (≥ 30 лет), позднее менархе (≥ 16 лет), предшествующие аборт и выкидыши, количество родов (≥ 4), избыточный вес (ИМТ ≥ 30), первоначальный уровень β -ХГЧ ($\geq 10\ 000$ МЕ\мл) и высокая экспрессия CLIC1 (81-100%) в тканях пузырного заноса при иммуногистохимическом исследовании, а также сочетание дополнительных признаков (профессия (домохозяйка), проживание в городе, осенне-зимний сезон, раннее начало половой жизни (до 20 лет) и группа крови 0 (I)).

4. Внедрение прогностической шкалы и алгоритма ведения гестационной трофобластической болезни определяет дифференцированный подход и позволяет снизить частоту прогрессирования до злокачественных форм, тем самым снижая инвалидизацию и смертность женщин.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER ONCOLOGY AND
RADIOLOGY**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

MAMATOVA MALIKA RUSTAMOVNA

**NEW APPROACHES IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF
GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE**

14.00.14 - Oncology

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

TASHKENT-2024

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under B2021.2.PhD/Tib1929

The dissertation was completed at the Andijan state medical institute.

The abstract of the dissertation in three languages (uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ([www. cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific supervisors: **Zakhirova Nargiza Nematovna**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Juraev Mirjalol Dekhkonovich**
Doctor of medical sciences, professor

Atakhanova Nigora Ergashevna
Doctor of medical sciences, professor

Lead organization: **Samarkand State Medical University**

The dissertation will be defended on "___" _____ 2024 at ___ hours at a meeting of a one-time scientific council based on the Scientific Council DSc.04/30.12. 2019.Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology. (Address: 100174, Tashkent, Farobi st., 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registered under the number ____). Address: 100174, Tashkent, st. Farobi, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96.

The abstract of the dissertation was sent to "_____" _____ 2024
(registry of the distribution protocol No. ____ dated "_____" _____ 2024).

M.N. Tillyashaykhov
Chairman of the scientific council on award of scientific degrees,
doctor of medical sciences, professor

A.A. Adilkhodjaev
Scientific secretary of the scientific council on award of scientific
degrees, doctor of medical sciences, associate professor

M.Kh. Khodjibekov
Chairman of the scientific seminar of the scientific council
on award of scientific degrees,
doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of Doctor of Philosophy (PhD) dissertation)

The aim of the research work is developing and implementation the methods of early diagnosis and prognosis of malignant forms of gestational trophoblastic disease (GTD).

The object of the scientific research. For a retrospective analysis, there were 362 women, of whom 353 had hydatidiform mole (HM), 9 had choriocarcinoma (CC). 71 women were selected for a prospective study: 27 with hydatidiform mole, 23 with invasive hydatidiform mole, 21 with choriocarcinoma. 25 women with undeveloped pregnancies were selected as a control group. All material was collected in the branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and in the gynecological department of the Andijan Regional Perinatal Center.

Scientific novelty of the research is as follows:

the high effectiveness of the immunohistochemical research method in predicting and early diagnosis of GTD persistence by detecting overexpression of the CLIC1 protein in pathological tissues has been proven;

metabolic and hormonal disorders, immunological incompatibility between mother and fetus, and viral transformation of the trophoblast were substantiated as risk factors for the development of GTD;

according to the created prognostic scale, it was proved that a score of 6 or more points in patients with hydatidiform mole is a sign of a high risk of developing malignant forms of GTD;

a differentiated approach to the management of patients with GTD is justified based on the division into high and low risk groups for the development of malignant forms of the disease.

Implementation of research results:

According to the conclusion of the expert commission of the Andijan State Medical Institute №06/21 dated May 10, 2024.

1-scientific novelty. *The essence of the scientific novelty:* the high effectiveness of the immunohistochemical research (IHC) method in predicting and early diagnosis of GTD persistence by detecting overexpression of the CLIC1 protein in pathological tissues has been proven.

The significance of scientific novelty: the use of the IHC method, in particular, the systematic use of detecting overexpression of the CLIC1 protein in pathologically altered tissues, helps to determine the risk of developing invasive HM and CC in a timely manner.

Implementation of the results of scientific novelty into practice: the results obtained were introduced into practice by the Fergana regional branch by Order No. 20/1 dated 01/18/2023 and the Namangan regional branch by Order No. 33/1 dated 01/26/2023 of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

The social effectiveness of the scientific novelty results consists of the following: reducing the treatment time for malignant forms of GTD, preventing complications in patients and improving treatment results; the information obtained

is important for predicting the risk of development and early diagnosis of tumors of the female reproductive system, especially invasive HM and CC.

The economic efficiency of the results of scientific novelty consists of the following: the use of an IHC research method to detect overexpression of the CLIC1 protein in pathologically altered tissues in the early diagnosis of malignant forms of GTD helps to improve diagnostic accuracy, reduce the cost of unjustified procedures amounting to 1,600,000 sums per 1 patient. By reducing total costs by 30%, 14,400,000 sums per year were saved for 30 patients under supervision.

Conclusion: In the early diagnosis and prognosis of malignant forms of GTD, the introduction of an immunohistochemical research method with the detection of overexpression of the CLIC1 protein in pathologically altered tissues allows saving budgetary and extra-budgetary funds by 14,400,000 sums per year for 30 patients.

2-scientific novelty. *The essence of scientific novelty:* metabolic and hormonal disorders, immunological incompatibility between mother and fetus, viral transformation of trophoblast were substantiated as risk factors for the development of GTD.

The importance of scientific novelty: The identification of risk factors for the malignant transformation of GTD makes it possible to expand the possibilities of diagnosing the risk of developing invasive HM and CC, as well as to identify risk groups for the development of the disease.

Implementation of the results of scientific novelty into practice: the results obtained were introduced into practice by the Fergana regional branch by Order No. 20/1 dated 01/18/2023 and the Namangan regional branch by Order No. 33/1 dated 01/26/2023 of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

The social effectiveness of the results of scientific novelty consists of the following: ensuring the psychological well-being of patients as a result of reducing stress and anxiety levels through early detection and initiation of treatment; improving the quality of life through effective treatment of dangerous forms of the disease.

The economic effectiveness of the results of scientific novelty consists of the following: the identification of factors predicting malignant forms of GTD and risk groups for the development of this disease leads to a reduction in economic costs by reducing the cost of treatment and hospitalization, allows achieving economic efficiency in the amount of 712,000 sums per 1 patient. By reducing costs, 4,272,000 sums per year were saved for 30 patients under supervision.

Conclusion: the implementation of the results allows timely identification of patients, timely prevention and treatment, thereby reducing the morbidity and mortality of women, improving the quality of life. The determination of risk factors for the development of malignant forms of the disease leads to a reduction in the cost of treatment and hospitalization by 4,272,000 sums per year.

3-scientific novelty. *The essence of scientific novelty:* according to the created prognostic scale, it has been proven that a score of 6 or more points in patients with HM is a sign of a high risk of developing malignant forms of GTD.

The significance of scientific novelty: a scale for predicting the development

of malignant forms of GTD has been developed and high-risk indicators have been determined.

Implementation of the results of scientific novelty into practice: the results obtained were introduced into practice by the Fergana regional branch by Order No. 20/1 dated 01/18/2023 and the Namangan regional branch by Order No. 33/1 dated 01/26/2023 of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

The social effectiveness of the results of scientific novelty consists of the following: improving the effectiveness of diagnosis in the early stages of the disease; early detection of patients with a high risk of malignancy of GTD, early initiation of treatment and increasing its success while preserving the reproductive function of patients.

The economic efficiency of the results of scientific novelty consists of the following: optimization of the diagnostic and treatment process. In patients with CC and invasive HM, the cost of public financial expenditures in the case of preventive measures, minimizing the total cost of public financial expenditures amounted to 82.3%, that is, 21,235,500 sums.

Conclusion: the implementation of research results into practice, early and more accurate detection of malignant transformation eliminates the need for expensive medical procedures or surgical interventions in the later stages of the disease, and minimizing the total cost of government financial expenditures amounted to 82.3%, i.e., 21,235,500 sums.

4-scientific novelty. The essence of scientific novelty: a differentiated approach to the management of patients with GTD is justified based on the division into high and low risk groups for the development of malignant forms of the disease.

The significance of scientific novelty: the theoretical and clinical concepts of early diagnosis and prognosis of malignant forms of GTD that are relevant in oncogynecological practice have been expanded.

Implementation of the results of scientific novelty into practice: the results obtained were introduced into practice by the Fergana regional branch by Order No. 20/1 dated 01/18/2023 and the Namangan regional branch by Order No. 33/1 dated 01/26/2023 of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

The social effectiveness of the scientific novelty results consists of the following: the proposed algorithm for the management of GTD helps doctors quickly and accurately determine the optimal treatment plan for each patient; improving the quality of medical care through personalized treatment and care appropriate to their specific needs.

The economic efficiency of the results of scientific novelty consists of the following: optimization of the use of health resources, reduction of disability. The use of an algorithm for early diagnosis and prediction of malignant forms of GTD made it possible to reduce treatment costs by 1,470,000 sums per 1 patient.

Conclusion: in order to increase the information content of the study and reduce errors in the interpretation of the results, it is necessary to follow the developed algorithm and the prediction scale. The total economic benefit is

20,142,000 sums per year.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation was presented on 120 pages consisting of an introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations and list of references.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Маматова М.Р., Захирова Н.Н., Ахмедова Н.М., Назирова З.М., Мамадалиева М.М. Clinical and pathological features and prevalence of gestational trophoblastic disease//European Journal of Molecular & Clinical Medicine. Volume 07, Issue 02, 2020. С. 3053-3066. (14.00.00; Scopus, Web of Science ESCI, CrossRef)

2. Захирова Н.Н., Маматова М.Р. Распространенность и клиничко-патогенетические особенности гестационной трофобластической болезни//Журнал биомедицины и практики. Номер 6, выпуск 5. 2020. С. 143-151. (14.00.00; №24)

3. Захирова Н.Н., Маматова М.Р., Наджмитдинова Д.А. Gestatsion trofoblastik kasalligining turli shakllarining klinik-patologik xususiyatlari va tarqalishi // Тиббиётда янги кун, 4(32) 2020. С. 319-324. (14.00.00; №22)

4. Захирова Н.Н., Маматова М.Р. Значение иммуногистохимических маркеров в развитии гестационной трофобластической неоплазии//Журнал теоретической и клинической медицины. Том 2, 6, 2021. С. 46-48. (14.00.00; №3)

5. Захирова Н.Н., Маматова М.Р. Gestatsion trofoblastik neoplaziyaning rivojlanishida immunogistokimyoviy markerlarning ahamiyati// Тиббиётда янги кун, 3(35/1) 2021. С. 358-361. (14.00.00; №22)

6. Mamatova M.R. Early predictors of gestational trophoblastic neoplasia// Academic leadership. ISSN 1533-7812 Vol: 21 Issue 3. 2022. С. 91-98. (14.00.00; CrossRef, Directory Indexing of International Research Journals-CiteFactor, Impact Factor: 9.862)

7. Маматова М.Р., Захирова Н.Н., Нишанов Д.А. Совершенствование ранней диагностики и прогнозирования хориокарциномы//Клиническая и экспериментальная онкология, №3 (21), 2022. с. 29-36 (14.00.00; №21)

II бўлим (II часть; partII)

8. Мамарасулова Д.З., Маматова М.Р., Негматшаева Х.Н., Юсупова Ш.К., Инакова Б.Б., Якубова О.А. Способ диагностики развития злокачественной трофобластической опухоли – хориокарциномы в послеродовом периоде. Патент на полезную модель № FAP 01485. 20.11.2019.

9. Маматова М.Р., Захирова Н.Н., Хусанова Х.А. Состояние проблемы гестационной трофобластической болезни в Республике Узбекистан//Экономика и социум №8(75) -2020. С. 251-257. (11.00.00; №11)

10. Захирова Н.Н., Маматова М.Р. Гестационной трофобластическая болезнь – ситуация в Андижанской области. Сборник тезисов XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии «Евразийский онкологический журнал». Казань. Том 8, №2. 2020. С. 292.

11. Захирова Н.Н., Маматова М.Р. Заболеваемость гестационной трофобластической болезнью в Андижанской области. Сборник тезисов и докладов XVII научно-практической конференции «Паллиативная онкология: новые горизонты и перспективы» Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология». 17.11.2020. С. 19.

12. Захирова Н.Н., Маматова М.Р. Роль иммуногистохимических биомаркеров в развитии гестационной трофобластической неоплазии. Республиканская научно-практическая конференция онкологов Узбекистана “Профилактика, диагностика и современное лечение урогенитальных опухолей”- Ханабад, 24-25 сентября 2021.

13. Маматова М.Р., Захирова Н.Н., Хусанова Х.А., Ибрагимов Р.А., Салиев А.Р. Гестацион трофобластик касаллигини прогнозлаш ва эрта ташихлашга янгича ёндашув. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. №DGU 13919. 22.11.2021.

14. Zakhirova N.N., Mamatova M.R., Islamova Z.K. Improvement of methods for early diagnosis and prognosis of choriocarcinoma. Annual global meeting. IGCS 2022. New-York, USA. С. 508.

15. Zakhirova N.N., Mamatova M.R., Yusupova N. Psycho-emotional rehabilitation of patients of fertile age with gestational trophoblastic disease. Annual global meeting. IGCS 2022. New-York, USA. С. 507.

16. Захирова Н.Н., Маматова М.Р. Совершенствование методов ранней диагностики и прогнозирования хориокарциномы. Сборник тезисов IV конгресса онкологов и радиологов Республики Узбекистан «Современные подходы к лекарственной терапии, радиологии и хирургии в онкологии» Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология». Нукус 2022. С. 189.

17. Маматова М.Р. Способ прогнозирования и ранней диагностики гестационной трофобластической неоплазии. - Методические рекомендации. – Андижан, 2022 – 20 с.

Автореферат «Клиник ва экспериментал онкология» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 3,75. Адади 100 дона. Буюртма № 32/24.

Гувоҳнома № 851684.

«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.