

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

Курбонова З.Ч., Каримова А.А.

**КЛИМАКТЕРИК ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА БАЧАДОН БЎЙНИ
НЕОПЛАЗИЯЛАРИНИНГ ЦИТОЛОГИК ДИАГНОСТИКА
АЛГОРИТМИ**

(Услубий тавсиянома)

ТОШКЕНТ–2025

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

«ТАСДИҚЛАЙМАН»

**Тошкент тиббиёт академияси
эксперт кенгаши раиси, т.ф.д.,
профессор**

_____ **Х.С. Ахмедов**

« ____ » _____ **2025-й.**

**Курбонова Зумрад Чутбаевна
Каримова Азиза Анваровна**

**КЛИМАКТЕРИК ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА БАЧАДОН БЎЙНИ
НЕОПЛАЗИЯЛАРИНИНГ ЦИТОЛОГИК ДИАГНОСТИКА
АЛГОРИТМИ**

(Услубий тавсиянома)

ТОШКЕНТ–2025

Услубий тавсиянома ТТА муаммоли ҳайъати ва Илмий кенгашида кўриб чиқилган ва тасдиқланган Баённома № _____ “ ____ ” _____ 2025-йил.

Услубий тавсиянома ЎзР ССВ порталида рўйхатдан ўтган.

ИШЛАБ ЧИҚАРГАН ТАШКИЛОТ:

Тошкент тиббиёт академияси (ТТА)

ТУЗУВЧИЛАР:

Курбонова З.Ч. ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси профессори, DSc
Каримова А.А. ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси ассистенти

ТАҚРИЗЧИЛАР:

Бабаджанова Ш.А. ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси профессори, т.ф.д
Мухамеджанова Н.И. Кимё халқаро университети доценти, т.ф.д

Аннотация

Услубий тавсиянома долзарб бўлган климактерик ёшдаги аёлларда бачадон бўйни неоплазияларининг цитологик диагностика хусусиятларини ўрганишга бағишланган. Бачадон бўйни раки ривожланаётган мамлакатлардаги беморлар ногиронлиги ва ўлимига олиб келувчи сабабларидан биридир. Шунинг учун ушбу касалликларнинг эпидемиологияси, клиникаси, цитологик диагностикаси ва даволаш тактикасини ўрганиш замонавий онкогинекологиянинг долзарб муаммоларидандир. Бачадон бўйни рак олди ҳолатлари ўз вақтида ташхисланмаса ҳамда даволанмаса бачадон бўйни раки ривожланишига ва ўлимга олиб келади.

Услубий тавсиянома клиник лаборатор диагностика мутахассислари, гинекологлар, онкологлар, тиббиёт ОТМ бакалавриат, магистратура ва клиник ординатура талабалари учун мўлжалланган. Қўлланиш соҳаси – гинекология ва онкология шифохоналарининг клиник лаборатор диагностика бўлимлари.

МУНДАРИЖА

Кириш	5
Асослаш	7
Асосий қисм.....	9
Иқтисодий самарадорликни баҳолаш	20
Хулоса	21
Амалий тавсиялар	21
Тавсия этилган адабиётлар	22

Кириш

Бачадон бўйнининг цервикал интраэпителиал неоплазияси (ББИЭН) рак олди ҳолати бўлиб, сўнги йилларда кенгайтирилган цитологик скрининг ва кольпоскопия текширувлари туфайли касалликни аниқлаш муддати тобора ёшариб бормоқда [11].

Бачадон бўйни саратони (ББС) билан касалланиш ва ўлим даражаси барча саратон турлари ўртасида тўртинчи ўринни эгаллайди. 2018-йилда дунё бўйлаб 569 847 та янги бачадон бўйни саратони ҳолатлари ва 311 365 та ўлим ҳолатлари аниқланган. Ривожланган мамлакатларда касалланиш даражаси юқорироқ бўлиб, бу умумий касалланиш миқдорининг 85 фоизини ташкил қилади [2]. Ҳиндистонда ББС иккинчи ўриндаги энг кенг тарқалган саратон тури бўлиб, йилига ушбу ҳудудда 123 907 янги ҳолатлари ва 77 348 ўлим ҳолатлари қайд этилади [10].

Америка Қўшма Штатларида 2018-йилда 13 240 та ББС ташхиси қўйилган ва 4 170 аёлнинг ўлимига олиб келган [8]. Германияда 2014-йилда 45 000 аёлда ББС ташхиси қўйилган, уларнинг 15 000 нафари ўсма билан боғлиқ асоратлар туфайли вафот этган [14]. Данияда йилига 400 га яқин аёлларда ББС ташхиси қўйилади. Ушбу касаллик туфайли ҳар йили тахминан 100 киши вафот этади [1]. Бундан ташқари ББС туфайли ўлим ҳолатлари аёлларнинг саратон сабабли ўлимининг 7,5 фоизини ташкил қилади [4]. Тадқиқотларга кўра, катта ёшдаги аёлларда касалланиш ёш аёлларга нисбатан бир неча баробар юқори [5].

ББИЭН бачадон бўйни саратонини эрта аниқлаш мезонларидан бири бўлиб хизмат қилади ва репродуктив ёшдаги аёлларда тез-тез учровчи гинекологик патологиялардан биридир [12].

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ)нинг 2014-йилдаги Бетесда классификациясига кўра, ББИЭН суст даражадаги интраэпителиал ўзгаришлар -LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) ва юқори даражали интраэпителиал ўзгаришлар HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion)дан иборат иккита катта гуруҳга ажратилади. Замонавий цервикал цитологияда цитологик маълумотларни тасвирлашда Бетесда классификациясидан фойдаланилади. Цитологик малумотларни тўғри талқин қилишнинг бир воситаси - бу ҳужайралар ядросининг катталашидир. Бунда ҳужайралар ядроси ОЭҲ ядроси билан солиштирилади. Ҳозирги кунда LSIL одам папиллома вирусининг ҳужайра ичига кириши натижасида юзага келтирган ўзгаришларни тасвирлаш учун, HSIL эса ҳақиқий ўсма олди ҳолатларни аниқлаш учун ишлатилади. Шу билан бир қаторда, баъзи ҳолатларда ҳужайралар сифат ва миқдор омилларига кўра шубхали морфологик хусусиятларга эга бўлади: ASC-US - LSILга шубҳа ва ASC-H HSILга шубҳа

ҳолатлари ҳисобланади [3].

ББСнинг пайдо бўлиши LSILнинг HSILга, кейин эса ББСга ўтиши натижасида юзага келади. Аммо шуни такидлаш керакки, ББИЭН мавжуд бўлган барча беморларда ҳам ББС юзага келавермайди. Бу эса касаллик ривожланиш ҳавфи юқори бўлган беморларга эътиборни кучайтириш зарурлигини тасдиқлайди [9].

ББСни ташхислашнинг бир неча тестлардан иборат босқичлари мавжуд. Бироқ бугунги кунда цитология эпителийда учровчи неопластик жараёнларни эрта аниқловчи ва кундан-кунга ривожланиб борувчи усулдир. HPV вируси ва унинг генотипини аниқлашга қаратилган тестлар билан бир қаторда суяқ цитологик таҳлил бутун жаҳон миқёсида тавсия қилинадиган, энг самарали усуллардандир. Суяқ цитология анъанавий усулнинг камчиликларини енгиш мақсадида ишлаб чиқилган бўлиб, анъанавий усулга қараганда сезгирлиги юқори. Ривожланган мамлакатларда цитологик диагностика самарадорлиги 80-90 фоиз, кам ривожланган мамлакатларда эса 30-40 фоизни ташкил қилади. Цитологик усул самарадорлиги цитологик текширув хонасининг замонавий жиҳозланганлигига, намуна олиш усулига, бўяш тўғри амалга оширилганлигига, намунанинг сифатига, беморга оид маълумотлар тўлиқ йиғилганлигига ва тиббиёт ходимининг малакасига боғлиқ [13].

ББСни ўз вақтида олдини олиш ва даволаш учун ўсма олди ҳолатларини тўғри баҳоловчи скрининг дастурлари мавжуд. 2018 йил май ойида ЖССТ бош директори ББСни соғлиқни сақлаш муаммоси сифатида бартараф этиш бўйича чора-тадбирлар бошлаш ҳақида таъкидлади, 2019 йилда ББСни олдини олиш бўйича глобал стратегия лойиҳаси ишлаб чиқилди. Ушбу дастурга кўра, климактерик ёшдаги аёлларда скрининг жараёнлари ташкиллаштиш орқали ББС, ББИЭНни аниқлаш ва ўз вақтида тўғри даво муолажалари ўтказишни ўз ичига олади [10].

Америка Қўшма Штатларида 2024-йилда ББСнинг 13 820 га яқин янги ҳолатлари аниқланган бўлиб, булардан тахминан 4360 га яқин беморлар ушбу касаллик туфайли вафот этган. Ёшларга нисбатан 35 ёшдан ошган аёлларда бачадон бўйни саратонининг учраш даражаси ошади. Касалликнинг ёш бўйича статистик таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, ББСнинг энг кўп учраши 35 ёш ва 55 ёшларда кузатилиб, 20% дан катта қисми 65 ёшдан ошган аёлларда учрайди. 25 ёшгача бўлган аёлларда ББС учраш частотаси нисбатан кам бўлиб, скрининг амалга оширилиши натижасида 1970-йилдан 2000-йилларгача ББС билан касалланиш даражаси 50% дан кўп камайиши кузатилди. Эмлаш дастури йўлга қўйилгандан кейин эса 20-24 ёшли аёлларда касалликнинг учраш даражаси 11% га камайди [3].

Балоғатга етгандан кейинги давр аёлларда икки даврга ажратилади, яъни

репродуктив ва менопауза даврлари. Репродуктив давр 40 ёшгача бўлган давр бўлиб, бу пайтда мунтазам ҳайз кўриш содир бўлади. 40 ва 45 ёш оралиғига пременопауза даври бошланиб, бу пайтда тухумдонларда эстроген ишлаб чиқарилиши камай бошлайди. Постменопауза даврига келиб эса эстроген даражаси доимий паст, прогестерон миқдори юқори бўлади [7].

Менопауза саратон ривожланишига сабаб бўлмайди, аммо аёлнинг ёши ортган сари саратон ривожланиши хавфи ҳам ортади. Климактерик ёшдаги аёлларда учровчи гинекологик ўсма турлари орасида ББС нг кенг тарқалган саратон тури ҳисобланади [6].

Шуни алоҳида айтиб ўтиш лозимки, климактерик ёшдаги аёлларда гормонал етишмовчилик туфайли эпителиал ҳужайраларда атрофик ўзгаришлар юзага келади, бу эса ББИЭНга ўхшаш суратга эга бўлади. Ушбу услубий тавсиянома климактерик ёшдаги аёлларда ББР ва атрофик ўзгаришларни аниқлаш усулига бағишланган.

ASOSLASH

Ҳозирда ББИЭН ва ББСни ташхислаш тиббиётнинг муҳим муаммоларидан бўлиб, ўз вақтида тўғри ташхислаш ва даволаш климактерик ёшдаги аёлларнинг хаётини сақлаб қолади.

Тадқиқотнинг мақсади: климактерик ёшдаги аёлларда эстроген тести орқали бачадон бўйни атрофик ўзгаришлари ва интраэпителиал неоплазиясининг цитологик хусусиятларини ўрганиш.

Клиник тадқиқотлар 2022-2024 йиллар давомида Тошкент Тиббиёт Академиясининг кўп тармоқли клиникаси Консультатив поликлиникаси ва “IPSUM Pathology” цитологик лабораториясида ўтказилди. Тадқиқотда асосий гуруҳ таркибида 50 ёшдан 75 ёшгача бўлган, ҳайз цикли 5 йилдан ортиқ кузатилмаган климактерик ёшдаги 104 нафар аёллар қатнашди. Тадқиқотга барча беморлар ўз хоҳиши билан иштирок этишди. Анамнезида ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, ББС ва бошқа онкологик касалликлар ташхиси қўйилган, ББС туфайли химиотерапия ва нур терапияси олган, гормонал терапия олган, бачадон ичи спирали бор, қандли диабет, бириктирувчи тўқима тизимли касалликлари ва бошқа жиддий касаллиги бор беморлар асосий гуруҳга киритилмади.

ББИЭН ёки ББС ташхиси ЖССТ тавсиясига асосан (2014), Bethesda классификациясидаги диагностик омиллар асосида қўйилди.

Текширилган беморлар 5 гуруҳга ажратилди (1-расм).

1-гуруҳ ASCUS хулосаси берилган 24 бемор;

2-гуруҳ LSIL хулосаси берилган 32 бемор;

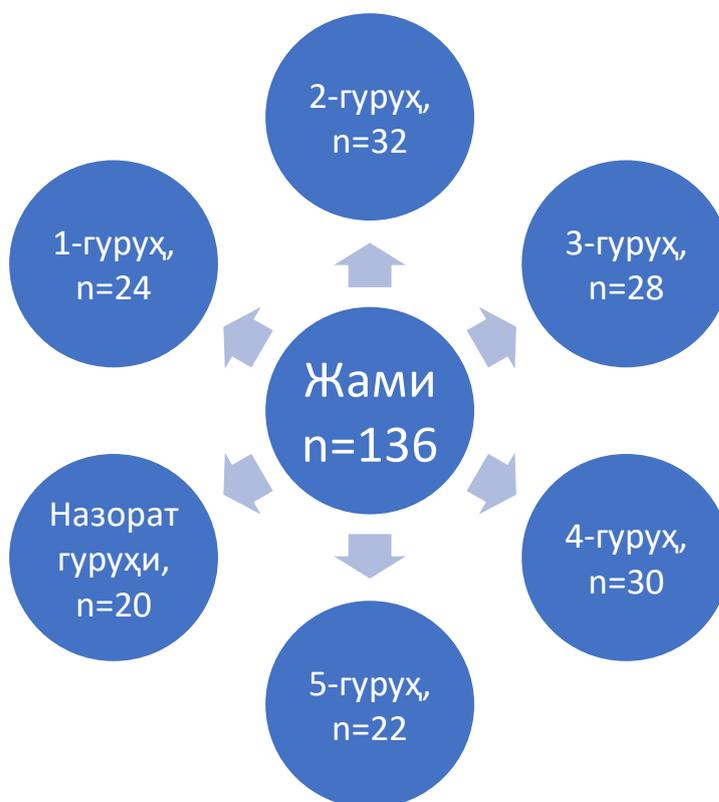
3-гуруҳ ASC-H хулосаси берилган 28 бемор;

4-гурӯҳ HSIL хулосаси берилган 30 бемор;

5-гурӯҳ ББС хулосаси берилган 22 бемор;

Назорат гуруҳи сифатида ҳайз цикли 5 йилдан ортиқ кузатилмаган, 50-70 ёшдаги 20 нафар соғлом аёллар танлаб олинди (1-расм).

Цитологик тадқиқотлар бачадон бўйнидан олинган суртмаларни суяк цитология йўли билан Папаниколау усулида бўяш орқали амалга оширилди. Дастлаб беморларнинг цитологик ташхис учун зарур бўлган маълумотлардан иборат қайднома тўлдирилди. Суртма олиш мақсадида бир вақтнинг ўзида ҳам эндоцервикс, ҳам экзоцервиксдан цитобраш орқали намуна олинди. Олинган намуналардан лаборатория шароитида суртмалар тайёрланди, фиксация қилинди ва Папаниколау буёқлар тўплами (Италия) ёрдамида (Гаррис гемотоксилини, Папаниколау ОГ6, Папаниколау EA50) билан бўялди. Сифатли бўялган намуналар устидан монтирловчи муҳит билан қоқловчи ойна бириктирилиб, Olympus VX53F2 (Япония) микроскопи ёрдамида баҳоланди. Цитологик суртмаларни микроскопда кўриш жараёнида цитологик элементлар, ҳужайраларнинг турлари, цитоплазма ва ядронинг шакли, ҳажми, ранги, микдори, таркибидаги элементлари, муҳит таркиби, каби белгиларни чуқур таҳлил қилиш орқали амалга оширилди.



1-расм. Тадқиқот материаллари.

Беморларда эстроген тестини қўллаш учун таркибида 0,5 мг эстриол сақловчи шамчаларидан фойдаланилди. Дастлабки пап тести учун намуналар

олингандан сўнг ҳар бир беморга 10-14 кун давомида кунига 1 маҳал 22,00 да эстриол шамчаларидан фойдаланиш тавсия қилинди. Дастлабки суртма натижаларида атрофия даражаси юқори бўлган беморларда тестни қўллаш 14 кунгача давом этди. Эстроген шамчалари қўлланилгандан сўнг беморлардан яна намуна олинди ва цитологик ўзгаришларга баҳо берилди.

Материални статистик ишлов бериш шахсий компютерда статистик таҳлил дастурлари тўплами ёрдамида ўртача арифметик ўлчов (M), ўртача оғиш (σ), нисбий қийматлар (частота) (m) ни ҳисоблаш билан амалга оширилди. Ўртача қийматларни таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти Стьюдент ишончилилик мезонига кўра аниқланди. $P < 0.5$ аҳамиятлилик даражаси статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Клиник ва лаборатор таҳлил маълумотларини статистик қайта ишлаш бўйича кўрсатмалар ҳисобга олинди.

АСОСИЙ ҚИСМ

Менопауза давридаги назорат гуруҳи аёлларида бачадон бўйнидан олинган паптест суртмаларини цитологик текширишда атрофик белгилар кузатилди. Кучли атрофияда юза ҳужайралари аниқланмади, суртмада асосан парабазал ва эндоцервикал ҳужайралар аниқланди, айрим беморларда кам миқдорда оралик эпителий ҳужайралари топилди.

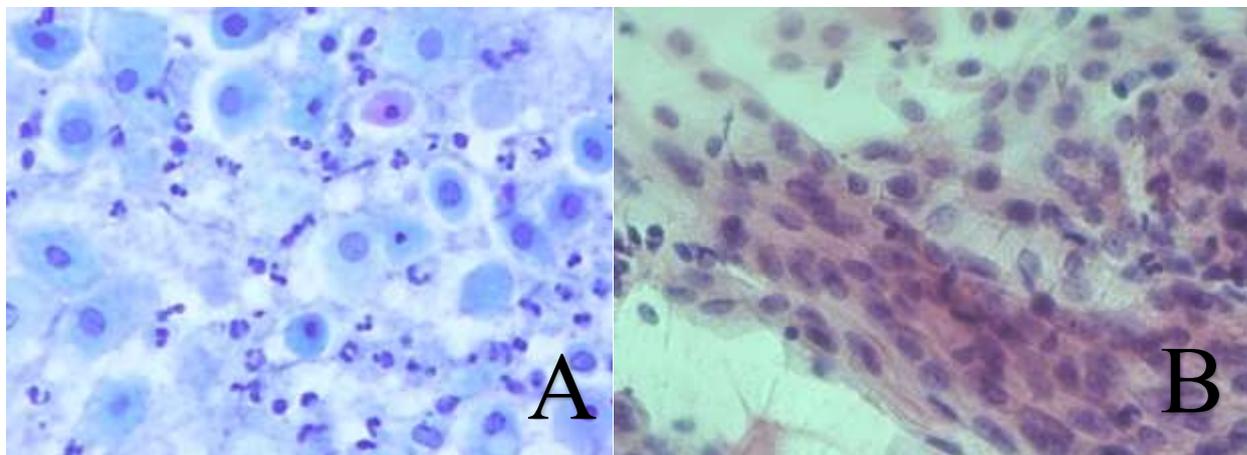
Ҳужайраларга баҳо берганда асосан қуйидаги кўрсаткичлар баҳоланди:

1. Ҳужайра шакли, ўлчами, якка-якка ёки гуруҳ бўлиб жойлашиши, ҳужайралар йўналиши - қутбланиши.
2. Цитоплазма ранги, ўлчами.
3. Ядро шакли, ўлчами, ядро мембранасининг текислиги, ядро хроматини тузилиши.
4. Ядро-цитоплазма нисбати, ядролар сони.
5. “Кўк томчи” сифатидаги ўзгарган парабазал ҳужайралар бўлиши.

Нazorат гуруҳида менопауза бошланган даври 5-7 йил бўлган аёлларда парабазал ҳужайралар якка-якка жойлашган, юмалоқ ёки овал, ўлчами 30-50 мкм, кўк рангда бўялган зич цитоплазмали ҳужайралар бўлиб, ядроси юмалоқ ёки овал, хроматин структураси нозик тўрсимон, ўлчами 8-20 мкм, ядро мембранаси контури текис, ядро хроматини нозик, ядро-цитоплазма нисбати 1:3 – 1:4 бўлади (2-расм А).

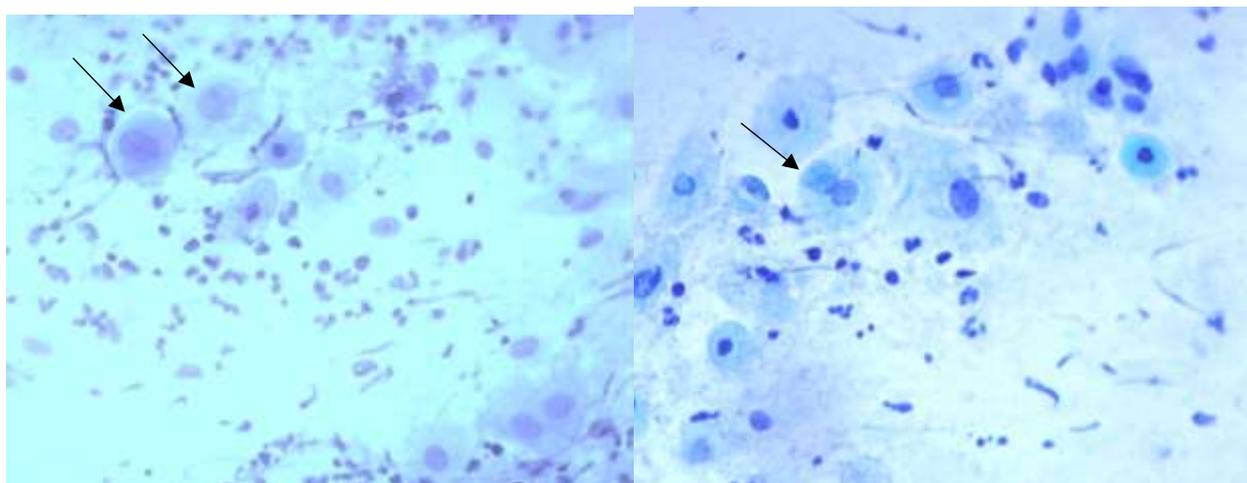
Климактерик давр 10 йилдан ошган аёлларда парабазал ҳужайралар асосан гуруҳ бўлиб жойлашади, лекин гуруҳлар атрофида якка-якка ҳужайралар бор, шакли юмалоқ ёки овал, ўлчами 15-30 мкм, кўк ёки яшил рангда бўялган зич цитоплазмага эга, ядроси юмалоқ ёки овал, хроматин структураси нозик тўрсимон, ўлчами 8-15 мкм, ядро мембранаси контури

текис, ядро хроматини нозик, ядролари катталашганлиги ҳисобига ядро-цитоплазма нисбати 1:2 гача ошган, хужайралар бир қават бўлиб жойлашган ва томонга қутбланган (2-расм Б). 7-10 йил оралиғидаги аёлларда эса бу хужайралар ҳам гуруҳ сифатида, ҳам якка-якка жойлашган.



2-расм. Назорат гуруҳидаги аёлларда атрофик парабазал хужайралар.

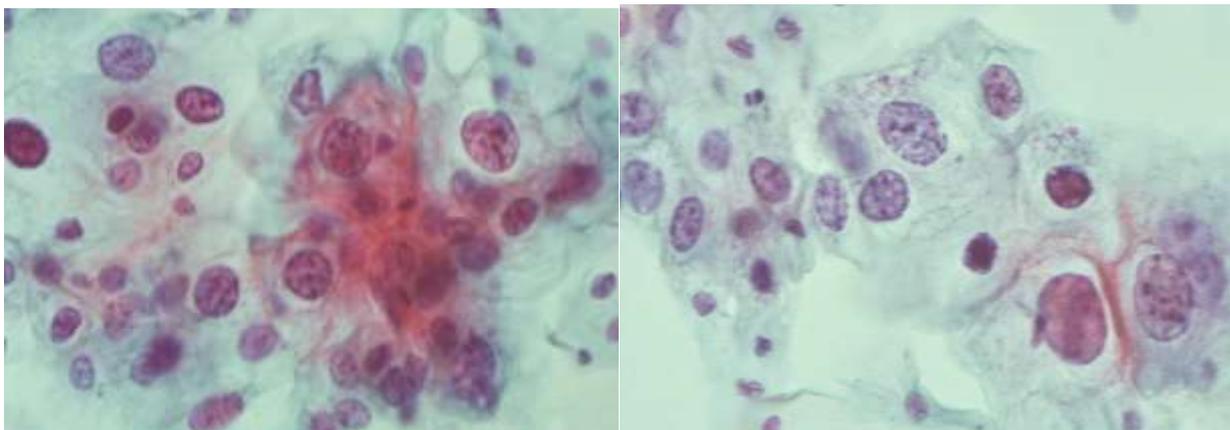
1-гуруҳдаги аёлларда ASCUS ташхиси қўйилган бўлиб, парабазал хужайралар орасида шакли юмалоқ ёки овал, ўлчами 15-30 мкм, кўк ранг цитоплазмали, ядроси думалоқ ёки овал, ўлчами 20 мкмгача 2,5 баробар катталашган, ядро мембранаси контури бироз нотекис, ядро хроматини нозик, ядро-цитоплазма нисбати 1:2, 2 ёки 3 ядроли парабазал хужайралар ҳам аниқланади (3-расм).



3-расм. 1-гуруҳидаги аёлларда ASCUS хужайралар.

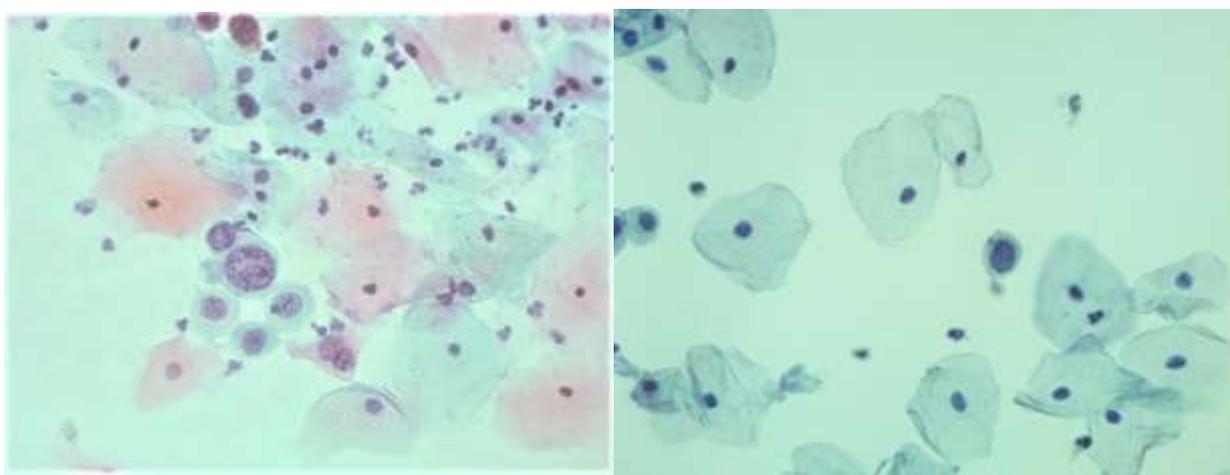
LSIL ташхиси қўйилган 2-гуруҳдаги аёлларда типик парабазал хужайралар билан бирга шакли юмалоқ ёки овал, ўлчами 25-50 мкм, кўк ранг цитоплазмали, ядроси думалоқ ёки овал, ўлчами 30 мкмгача 3 баробардан ортиқ катталашган, ядро мембранаси контури бироз нотекис, ядро хроматини

донадор, гиперхром, ядро-цитоплазма нисбати 1:3 – 1:4, 2 ёки 3 ядроли парабазал хужайралар ҳам аниқланади (4-расм).



4-расм. 2-гурухидаги аёлларда LSIL хужайралар.

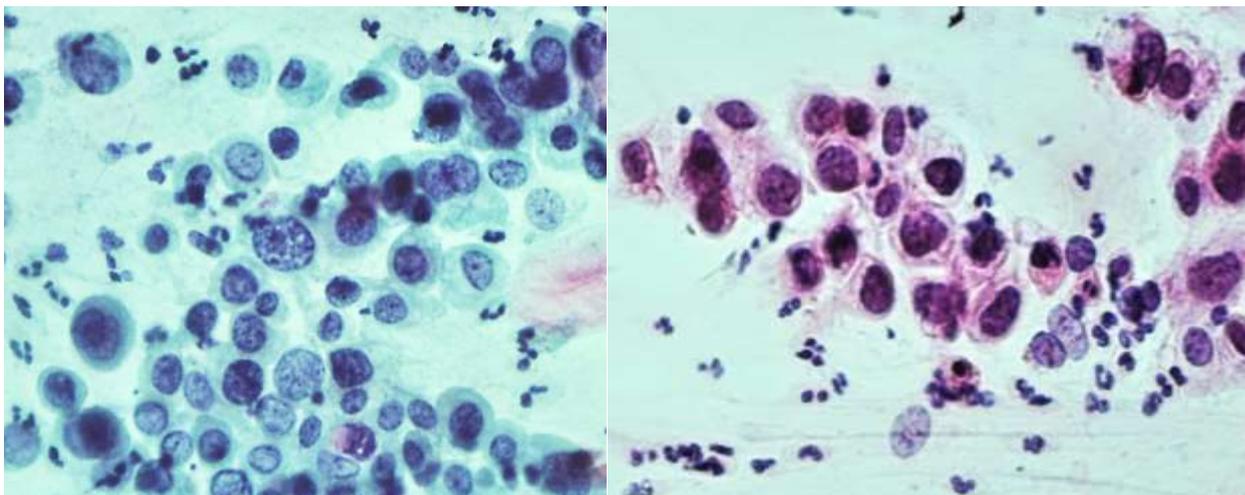
ASC-Н хулосаси тасдиқланган 3-гурухда парабазал хужайралар орасида суртмада сони 10 тадан ошмаган, шакли юмалоқ ёки овал, ўлчами 15-30 мкм, кўк ранг цитоплазмали, ядроси думалоқ ёки овал, ўлчами 15-20 мкмгача катталашган, ядро мембранаси контури нотекис, ядро хроматини дағал грануляр, гиперхром, ядро-цитоплазма нисбати 2:1- 3:1 гача кескин ошган, хужайралар кутбланиши бузилган. Айрим хужайраларда ўртача ўлчамдаги ядрочалар бўлиши мумкин, лекин уларнинг сони 10 тадан ошмайди (5-расм).



5-расм. 3-гурухидаги аёлларда ASC-Н хужайралар.

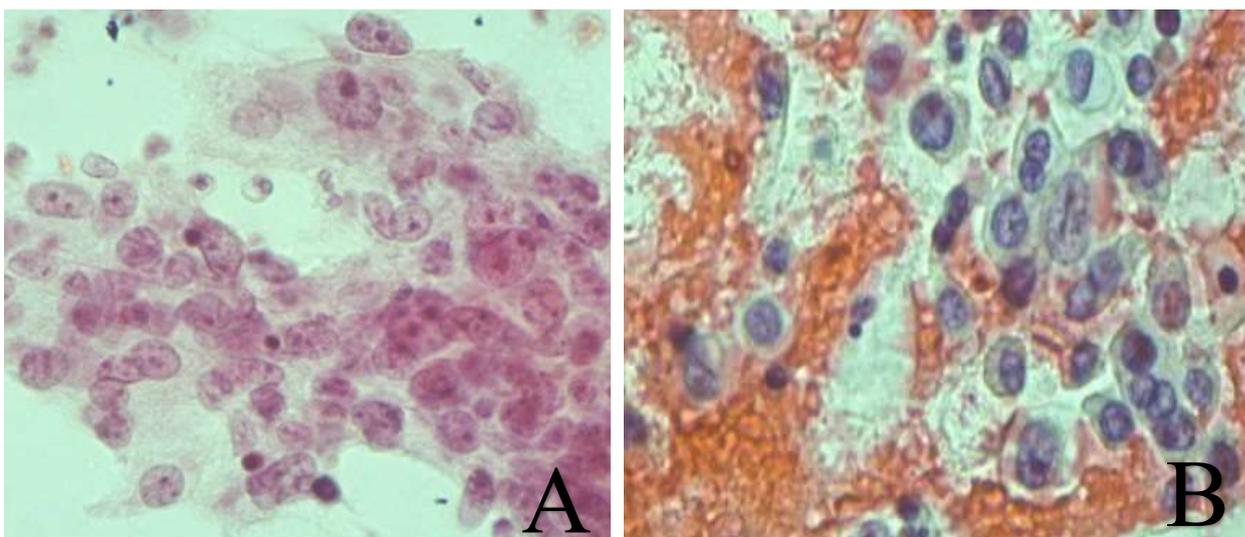
HSIL хулосаси қўйилган 4-гурухда парабазал хужайралар орасида кўп миқдорда шакли полиморф, ўлчами 15-30 мкм, кўк ёки яшил ранг цитоплазмали, ядроси думалоқ, овал ёки ҳар хил шаклга эга, ўлчами 12-20 мкмгача катталашган, ядро мембранаси контури нотекис, ядро хроматини дағал грануляр, гиперхром, ядро-цитоплазма нисбати 4:1-8:1 гача кескин ошган, хужайралар кутбланиши бузилган. 2 ядроли хужайралар мавжуд, бироқ

хужайраларда ядрочалар йўқ. Парабазал хужайралар ҳам гуруҳ бўлиб жойлашган, ҳам алохида якка-якка жойлашган (6-расм).



6-расм. 4-гуруҳидаги аёлларда HSIL хужайралар.

ББС бўлган 5-гуруҳ аёлларда кўп миқдордаги шакли ва ўлчами турлича, яъни полиморф, кўк ёки яшил ранг цитоплазмали, ядроси турли хил шаклда, ядро мембранаси контури нотекис, ядро хроматини дағал грануляр, гиперхром, 3 баробардан ортиқ катталашган, ядро-цитоплазма нисбати 4:1-8:1 гача кескин ошган, хужайралар қутбланиши бузилган. 2 ва кўп ядроли хужайралар мавжуд, кўпгина хужайраларда ўртача ўлчамдаги 2-3 мкм ядрочалар мавжуд (7-расм А). Инфильтратив ББРда атипик хужайралар фониди кўплаб эритроцитлар, лейкоцитлар ва детрит, яъни ўсма диатези аниқланади (7-расм Б).



7-расм. ББР бўлган аёлларда атипик ўсма хужайралари.

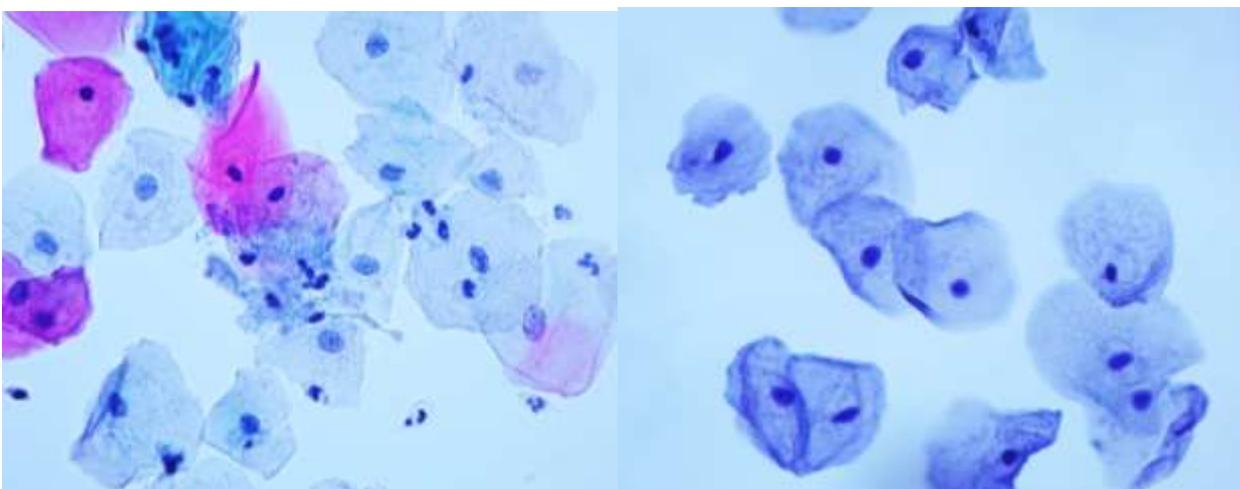
Цитологик суртмаларда аниқланган ўзгаришлар асосида атрофик суртмалардаги ББИЭН ҳар хил турини ажратиш учун хужайра цитоморфологик ўзгаришлари 1-жадвалда келтирилди.

Атрофик суртмалардаги ББИЭН хужайра цитоморфологик ўзгаришлари

Цитологик белгилар	Нормал атрофия (назорат гурухи)	ASCUS (1-гурух)	ASC-H (2-гурух)	LSIL (3-гурух)	HSIL (4-гурух)	ББС (5-гурух)
Атипик хужайралар сони/кўрув майдони	-	1-5/10	6-10/10	2-5/1	5-20/1	15-150/1
Хужайралар шакли	Юмалоқ ёки овал	Юмалоқ ёки овал	Полиморф	Юмалоқ ёки овал	Полиморф	Полиморф
Хужайралар ўлчами	15-50 мкм	15-50 мкм	15-30 мкм	25-50 мкм	15-30 мкм	Турлича
Хужайралар жойлашиши	Якка-якка ёки гурух	Якка-якка ёки гурух	Якка-якка	Якка-якка	Якка-якка ва гурух	Якка-якка ва гурух
Хужайралар кутбланиши	Бир томонга	Бир томонга	-	-	Ҳар томонга	Ҳар томонга
Цитоплазма ранги	Кўк ёки яшил	Кўк	Кўк ёки яшил	Кўк ёки яшил	Кўк ёки яшил	Кўк ёки яшил
Ядро шакли	Юмалоқ ёки овал	Юмалоқ ёки овал	Полиморф	Юмалоқ ёки овал	Полиморф	Полиморф
Ядро ўлчами	8-16 мкм	>25 мкм	>20 мкм	25-30 мкм	12-20 мкм	Турлича
Ядро мембранаси контури	Текис	Бироз нотекис	Нотекис	Бироз нотекис	Нотекис	Нотекис
Ядро хроматини структураси	Нозик тўрсимон	Нозик тўрсимон	Дағал грануляр	Ўртача донадор	Дағал грануляр	Дағал грануляр
Ядро-цитоплазма нисбати	1:2 - 1:4	1:2	2:1- 3:1	1:3 – 1:4	4:1-8:1	4:1-8:1
Ядро бўйлиги интенсивлиги	Нормохром	Нормохром	Гиперхром	Гиперхром	Гиперхром	Гиперхром
Ядролар сони	1	1, 2 ёки 3	1, 2 ёки 3	1, 2 ёки 3	1, 2 ёки 3	1, 2 ёки кўп
Ядрочалар	-	-	+/-	-	-	+
“Кўк томчи парабазал хужайралар	+	+	+	+	-	-
Ўсма диатези	-	-	-	-	-	+

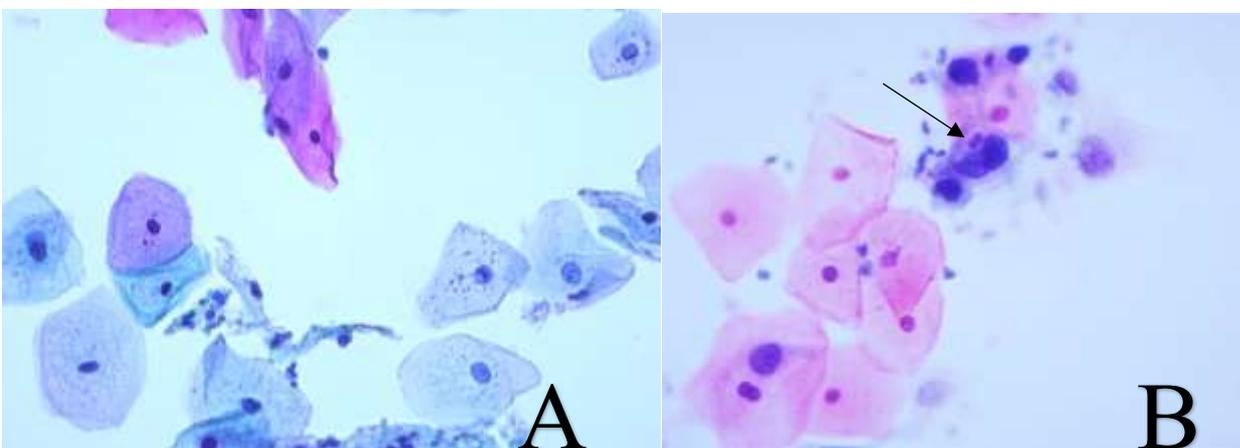
Барча беморларга 10-14 кун давомида эстроген тести ўтказилди. Эстроген препарати вагинал шағам сифатида қўлланилди.

Эстроген тестидан сўнг барча гуруҳларда қайта паптест ўтказилди. Назорат гуруҳидаги аёлларда парабазал хужайралар уммуман топилмади. Цитологик суртмада юза ва оралиқ хужайралар аниқланди, яъни хужайралар шакли полигонал, ўлчами 30-50 мкм, ядроси думалоқ ёки овал, ўлчами 8-12 мкм, ядро мембранаси контури текис, юза хужайраларда ядро хроматини нозик, пушти рангли цитоплазма, оралиқ хужайраларда эса ядро хроматини структураси везикуляр, кулранг бўялган цитоплазма, ядро-цитоплазма нисбати 1:8-1:10, “кўк томчи” сифатидаги ўзгарган парабазал хужайралар йўқ, хужайралар алоҳида жойлашган (8-расм).



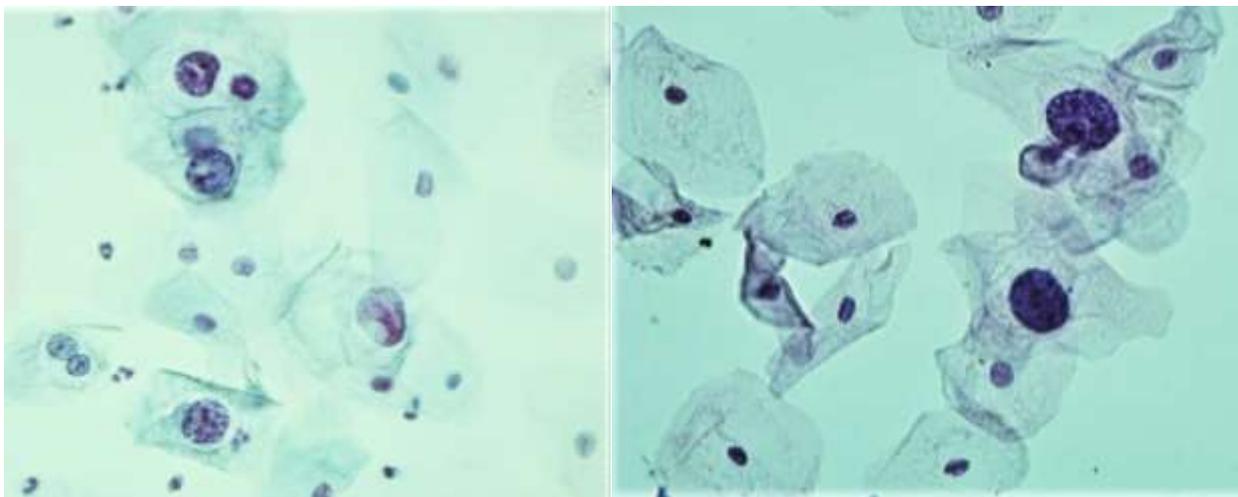
8-расм. Назорат гуруҳида эстроген тестидан сўнгги цитологик сурат.

Эстроген тестидан сўнг 1-гуруҳдаги 24 нафар ASCUS ташхиси қўйилган аёлларнинг 22 нафариди (91,7%) ҳам назорат гуруҳидаги каби ўзгаришлар аниқланди (9-расм А). Бироқ, 2 нафар беморда (8,3%) парабазал хужайралар сақланиб қолди. Бу беморларда 2 ва 3 ядроли парабазал хужайралар ҳам аниқланди (9-расм В).



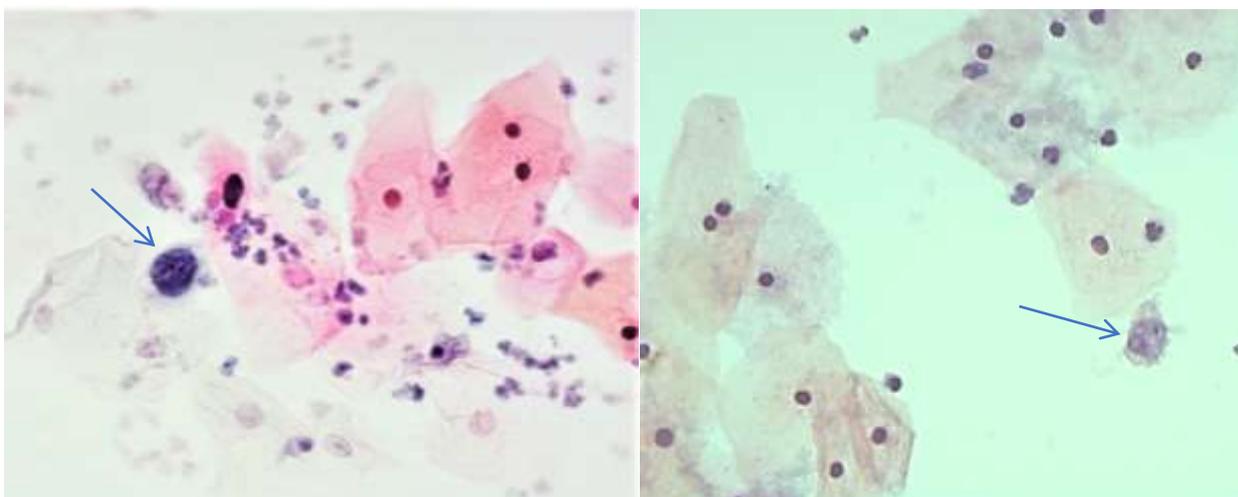
9-расм. ASCUS 1-гуруҳида эстроген тестидан сўнгги цитологик сурат.

2-гурухда LSIL хулосаси берилган аёлларда эстроген тести ўтказилгач, 24 нафар (75%) аёлларда назорат гуруҳидаги каби ўзгаришлар кузатилса, 8 нафар (25%) аёлларда суртмада атипик, ядроси гиперхром, хроматин структураси дағал грануляр парабазал хужайралар сақланиб қолди (10-расм).



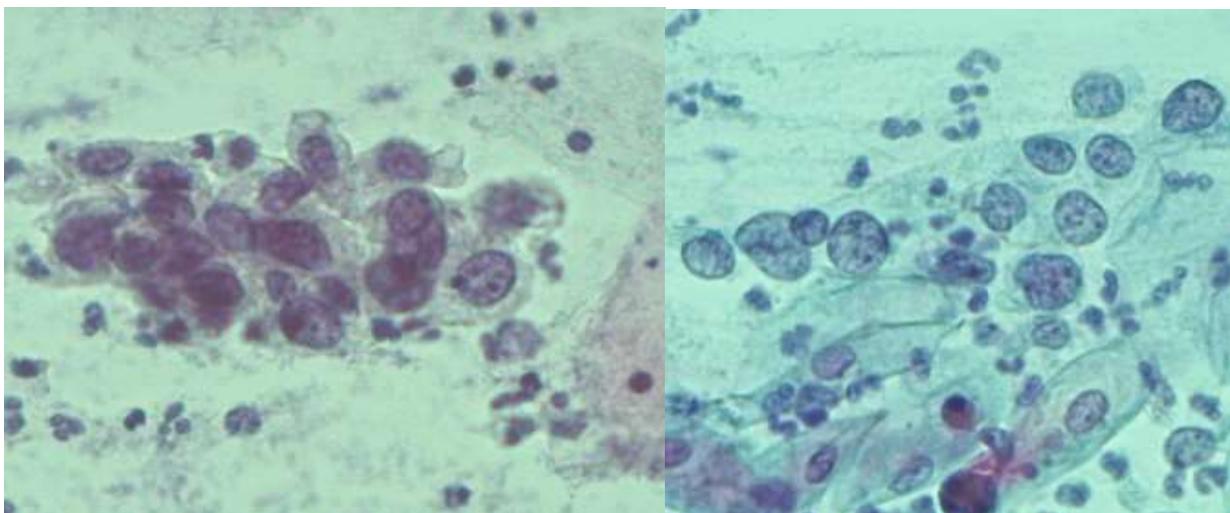
10-расм. LSIL 2-гурухида эстроген тестидан сўнгги цитологик сурат.

ASC-H хулосаси тасдиқланган 3-гурухда эстроген тестидан сўнг 17 нафар (60,7%) аёлларда назорат гуруҳидаги каби ўзгаришлар кузатилди. Бироқ, 5 нафар (17,8%) аёлларда суртмада атипик, ядроси гиперхром, хроматин структураси дағал грануляр парабазал хужайралар сақланиб қолди ва LSIL цитологик ташхиси қўйилган бўлса, 6 (21,5%) нафариди HSIL цитологик ташхиси қўйилди. Суртмадаги бу хужайраларнинг умумий сони 10 дан кам эканлиги аниқланди. Ушбу аёлларга цитологик назорат ва тавсия этилди (11-расм).



11-расм. ASC-H 3-гурухида эстроген тестидан сўнгги цитологик сурат.

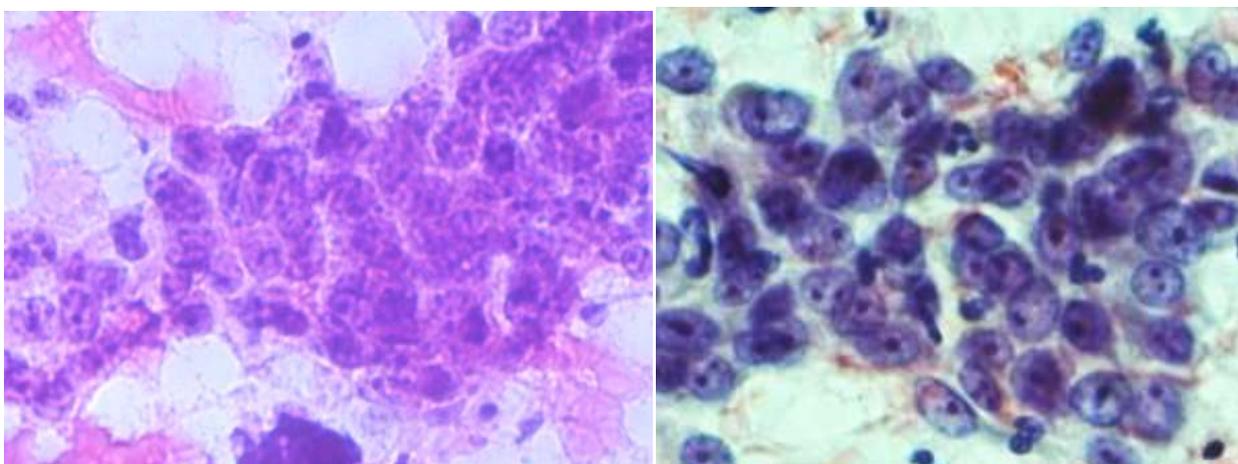
4-гурухдаги HSIL хулосаси қўйилган аёлларда эстроген тести ўтказилгач, 15 нафар (50,0%) беморда HSILга хос атипик хужайралар сақланиб қолган бўлса, 9 (30%) нафар беморда LSIL ва 6 (20,0%) нафарда назорат гуруҳидаги каби нормал юза ва оралик хужайралар аниқланди (12-расм).



12-расм. HSIL гуруҳида эстроген тестидан сўнгги цитологик сурат.

HSIL тасдиқланган беморларнинг суртмаларида атипия белгилари аниқланган хужайралар сони кўп бўлиши билан бирга ядро атипияси кучли намоён бўлган беморлар устунлиги аниқланди. Шу билан бирга, цитологик ташхис оғирлик даражаси ортиши билан эстроген тест орқали ушбу ташхиси тасдиқланган аёллар сони мос равишда ортиб борди.

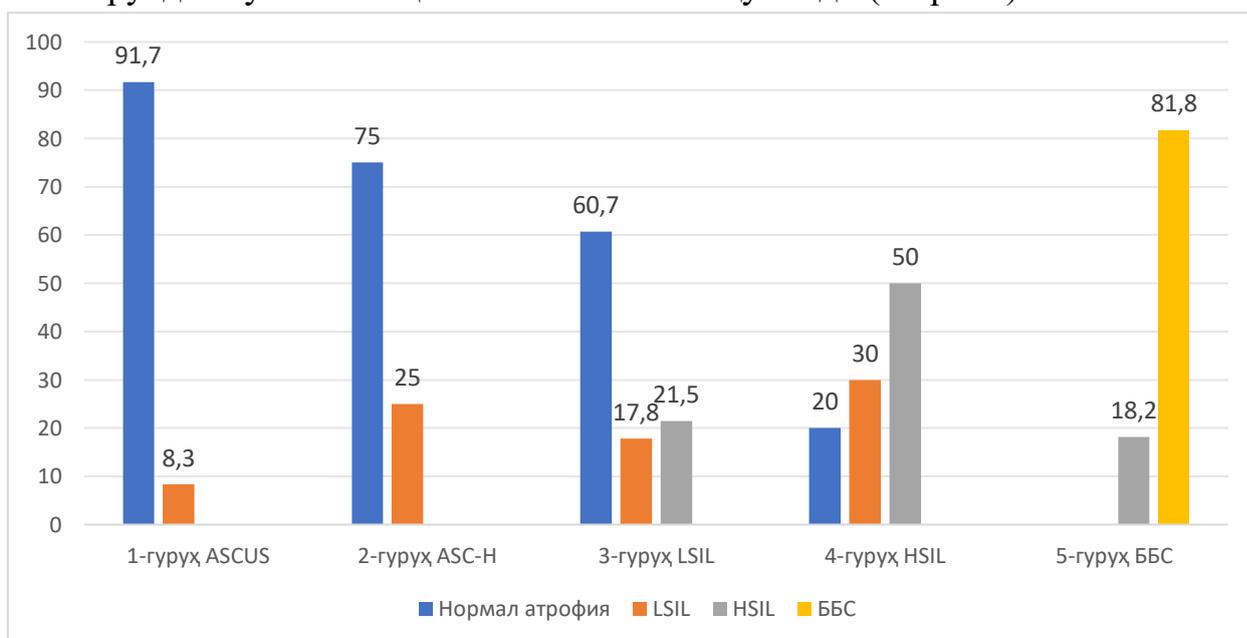
ББС ташхиси қўйилган 18 нафар 5-гурух аёлларда (81,8%) эстроген терапиядан сўнг атипик парабазал ва базал хужайралар сақланиб қолди, улардан 12 нафарда (54,5%) суртмада кўплаб эритроцитлар, лейкоцитлар ва детрит каби ўсма диатези аниқланди. Бироқ 4 нафар (18,2%) беморларда ББР ташхиси HSIL хулосасига алмаштирилди ва бу хулоса гистологик суратда тасдиқланди (13-расм).



13-расм. ББСда эстроген тестидан сўнгги цитологик сурат.

Юқорида келтирилган маълумотлардан хулоса қилиш мумкинки, эстроген тестидан сўнг ББИЭН ташхисини тасдиқлашда беморларнинг суртмаларида атипия белгилари аниқланган ҳужайралар сони кўп бўлиши билан бирга ядро хроматин структураси, ядронинг бўялиш интенсивлиги, ядро-цитоплазма нисбати, 2 ва ундан кўп ядроли ҳужайралар бўлиши, ўртача ўлчамдаги ядрочалар бўлиши каби ядродаги ўзгаришлар цитоплазманинг ранги, ўлчами, киритмалари каби ўзгаришларига нисбатан клиник аҳамияти устун эканлиги аниқланди.

Шу билан бирга, цитологик ташхис оғирлик даражаси ортиши билан эстроген тест орқали ушбу ташхиси тасдиқланган аёллар сони мос равишда ортиб борди. 1-гурухда ASCUS цитологик ташхиси қўйилган 24 нафар аёлдан 22 (91,7%) тасида нормал цитологик сурат аниқланган бўлса, 2 (8,3%) тасига LSIL ташхиси тасдиқланди. LSIL цитологик хулосаси берилган 2-гурух 32 нафар аёлнинг 24 (75%) тасида атрофияга хос нормал цитологик сурат, 8 (25%) тасида LSIL цитологик ташхиси тасдиқланган. ASC-H цитологик ташхиси бўлган 28 нафар 3-гурух аёлларидан 17 (60,7%) нафарида нормал цитологик сурат, 5 (17,8%) нафарида LSIL ва 6 (21,5%) нафарида HSIL цитологик ташхиси қўйилди. 4-гурух 30 нафар аёлга HSIL цитологик ташхиси 15 (50%) та аёлда тасдиқланган бўлса, 9 (30%) нафарида LSIL ва 6 (20%) нафарида нормал атрофия ташхиси қўйилди. 22 нафар ББС ташхиси қўйилган 18 (81,8%) нафар аёлда эстроген тестидан сўнг ўзгариш аниқланмади ва бу ташхис тасдиқланди, бироқ 4 (18,2%) нафар аёлларда эстроген тест ва гистологик текширувдан сўнг HSIL цитологик ташхиси қўйилди (14-расм).



14-расм. Эстроген тестдан сўнг цитологик натижалар.

Юқоридаги маълумотларга асосланган ҳолда, эстроген тести натижаларини таҳлил қилиш натижасида ушбу тестни тавсия этиш учун диагностик мезонлар ишлаб чиқилди.

Катта диагностик мезонлар:

1. Парабазал ҳужайралар шакли полиморф - турли хил шаклда ва ўлчамда.
2. Парабазал ҳужайралар ядроси полиморф - турли хил шаклда ва ўлчамда.
3. Парабазал ҳужайралар ядро хроматини дағал грануляр, гиперхром.
4. Ядро-цитоплазма нисбати 1:4-1:8 гача кескин ошган.
5. Ҳужайралар қутбланиши бузилган.
6. 2 ва ундан кўп ядроли ҳужайралар мавжуд.
7. Ҳужайраларда ўртача ўлчамдаги 2-3 мкм ядрочалар мавжуд.
8. Суртма фонида ўсма диатези бор.
9. 16 ва 18 генотипдаги папиллома вирусининг аниқланиши.

Кичик диагностик мезонлар:

1. Ядро ўлчами 3 баробардан ортиқ катталашиши.
2. Ядро-цитоплазма нисбати 1:1 ва кўп ошиши.
3. Ядро мембранаси контури нотекис.
4. Ядро хроматини бироз грануляр.
5. Ҳужайраларнинг синтициал гуруҳ бўлиб жойлашиши.

2 та катта диагностик мезонлар ёки 3 та кичик диагностик мезонлар аниқланганда эстроген тестини ўтказиш тавсия этилади.

Ушбу диагностик мезонлар асосида ББИЭНнинг диагностик алгоритми ишлаб чиқилди.

ББИЭНнинг диагностик алгоритми

Катта цитологик мезонлар

1. Ўлчами ва шакли полиморф хужайралар аниқланиши.
2. Ядро хроматини дағал грануляр, гиперхром бўлиши.
3. Ядро-цитоплазма нисбати 1:4-1:8 гача кескин ошиши.
4. Хужайралар гуруҳ бўлиб жойлашиши ва кутбланиши бузилиши.
5. 2 ва ундан кўп ядроли хужайралар аниқланиши.
6. Ўртача ўлчамдаги 2-3 мкм ядрочалар мавжуд бўлиши.
7. Суртмада ўсма диатези бўлиши.
8. 16 ва 18 генотипдаги папиллома вирусининг аниқланиши.

Кичик цитологик мезонлар

1. Ядро ўлчами 3 баробардан кўп катталаниши.
2. Ядро-цитоплазма нисбати 1:1 ва кўп ошиши.
3. Ядро мембранаси контури нотекис бўлиши.
4. Ядро хроматини бироз грануляр бўлиши.
5. Парабазал хужайралар синтициал гуруҳ бўлиб жойлашиши.

2 та катта ва 3 та кичик цитологик мезонлар

Эстроген тестини ўтказиш

Юза ва оралик эпителий хужайралари

Атипик парабазал ва базал эпителий хужайралари

Соғлом

Гистологик текширув

ИҚТИСОДИЙ САМАРАДОРЛИКНИ БАҲОЛАШ

Эстроген тести орқали ББИЭНга ўз вақтида ташхис қўйиш бачадон бўйни саратон олди касалликлари ва саратонини эрта лаборатор ташхислашга, оғир асоратлар, хатто летал натижаларнинг олдини олишга, беморларни амбулатор ва стационар шароитда даволаниш вақтини камайтиришга ёрдам беради. Бунинг учун ижтимоий-иқтисодий самарадорликни ҳисоблаш учун Ўзбекистон Республикаси ССВ 254-сон буйруғи асосида тузилган норматив ҳужжатлар ва услубий тавсиялар қўлланилди. Бунда вақтинчалик меҳнатга лаёқатсизлик вақтининг камайиши орқали иқтисодий самарадорликни ҳисоблаш учун қуйидаги формуладан фойдаланилди:

$$E_{vr}-(D_1-D_2) \times (G+E) \times N - 0,15 \times K$$

Формуладаги қисқартмалар:

D_1 – мазкур усул тадбиқ этилгунча бўлган меҳнатга лаёқатсизлик кунлари сони

D_2 – мазкур усул тадбиқ этилгандан кейинги меҳнатга лаёқатсизлик кунлари сони,

G – 1 та тиббий ходимнинг ўртача кунлик маоши (сум/кун),

E – вақтинчалик иш қобилиятини йўқотиш мойнаси (сум/кун),

N – тадбиқ этиш хажми (1 йилда ушбу усул қўлланиладиган беморлар сони),
0,15- меъёрдаги самарадорлик коэффициентини,

Ҳисоблаш:

$D_1 = 10$ кун, $D_2 = 8$ кун, $G = 110\,000$ Сум, $E = 66\,000$ Сум, $N = 250$ бемор

$K = 0$ Сум (қўшимча лаборатор-инструментал текширувларсиз)

Самарадорлик (янги усулни қўллаганда) $= 8 \times (110\,000 + 66\,000) \times 250 - 0,15 \times 0$

Натижа = 352000000

Самарадорлик (янги усулни қўлламаганда) $= 10 \times (110\,000 + 66\,000) \times 250 - 0,15 \times 0$

Натижа = 440000000

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, Эстроген тести орқали ББС ва саратон олди ҳолатларини эрта лаборатор аниқлаш касалликни ўз вақтида ташхислаш, даволаш ва оғир асоратларини олдини олиш орқали госпитализация 2 кунга қисқарди ва 250 та беморларга тавсия этилганда 1 йилда вақтинчалик иш қобилиятини йўқотиш муддатининг қисқариши - 88000000 сўм тежалишига олиб келди.

Эстроген тести орқали ББС ва саратон олди ҳолатларини ўз вақтида ташхислашни тадбиқ этиш оғир асоратларини самарали бартараф этади ва стационар даволаниш вақтини 2 кунга қисқаришига олиб келди, натижада беморнинг моддий харажати 18% га камайди.

ХУЛОСАЛАР

1. Бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияларини ташхислашда ядро хроматин структураси, ядронинг бўйлиш интенсивлиги, ядро-цитоплазма нисбати, 2 ва ундан кўп ядроли хужайралар, ўртача ўлчамдаги ядрочалар пайдо бўлиши каби ядродаги ўзгаришлар цитоплазмадаги ўзгаришларга нисбатан клиник аҳамияти устунлиги аниқланди.

2. Ўтказилган эстроген тести натижасига кўра, ўлчами ва шакли полиморф хужайралар аниқланиши, ядро хроматини дағал грануляр, гиперхром бўлиши, ядро-цитоплазма нисбати 1:4-1:8 гача кескин ошиши, гуруҳ бўлиб жойлашган хужайраларда кутбланиш бузилиши, 2 ва ундан кўп ядроли хужайралар аниқланиши, 2-3 мкм ядрочалар мавжуд бўлиши, ўсма диатези бўлиши катта диагностик мезонлар сифатида тасдиқланди.

3. Ядро ўлчами 3 баробардан кўп катталаниши, ядро-цитоплазма нисбати 1:1 ва кўп ошиши, ядро мембранаси контури нотекис бўлиши, ядро хроматини бироз грануляр бўлиши, етилмаган парабазал хужайралар синтициал гуруҳ бўлиб жойлашиши кичик цитологик мезонларга киритилди.

4. Цитологик ташхис оғирлик даражаси ортиши билан эстроген тест орқали ушбу ташхиси тасдиқланган аёллар сони мос равишда ортиб борди. Хусусан, 1-гуруҳда 91,7%, 2-гуруҳда 75%, 3-гуруҳда 60,7% ва 4-гуруҳда 20% аёлларда нормал цитологик сурат аниқланган бўлса, 1-гуруҳда 8,3%, 2-гуруҳда 25%, 3-гуруҳда 39,3%, 4-гуруҳда 50% ва 5-гуруҳда 81,8% аёлларда дастлабки цитологик ташхис тасдиқланди.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР:

1. Ўтказилган эстроген тестига асосланган ҳолда ББИЭНнинг диагностик алгоритми ишлаб чиқилди ва цитологик суртмада алгоритмда келтирилган 2 та катта ва 3 та кичик цитологик мезонлар мавжуд бўлганда климактерик ёшдаги аёлларга эстроген тестини ўтказиш тавсия этилди.

2. Эстроген тести орқали тасдиқланган ББС ва HSIL бўлган аёлларда гистологик текширишлар тавсия этилади.

ҚЎЛЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjose S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-203.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
3. Chankong, Thanatip, Nipon Theera-Umpon, and Sansanee Auephanwiriyaikul. "Automatic cervical cell segmentation and classification in Pap smears." *Computer methods and programs in biomedicine* 113.2 (2014): 539-556.
4. Ferlay J et al (2019) Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 144:1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
5. Hammer A, Kahlert J, Rositch A, Pederson L, Gravitt P, Blaakaer J, et al. The temporal and age-dependent patterns of hysterectomy-corrected cervical cancer incidence rates in Denmark: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(2):150-7.
6. Khatun S., Ferdous J. Menopause and gynecological malignancy //Journal of SAFOMS. – 2013. – T. 1. – №. 2. – C. 75.
7. Misra J. S., Srivastava A. N., Zaidi Z. H. Cervical cytopathological changes associated with onset of menopause //Journal of Mid-life Health. – 2018. – T. 9. – №. 4. – C. 180-184.
8. Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*. 2019; 8(6):622. <https://doi.org/10.3390/cells8060622>.
9. Perkins RB, Guidio RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-31.
10. Rajaram, Shalini¹; Gupta, Bindiya². Screening for cervical cancer: Choices & dilemmas. *Indian Journal of Medical Research* 154(2):p 210-220, August 2021. | DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_857_20.
11. Wee WW, Chia YN, Yam PK. Diagnosis and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117:15-7.

12. Wright TCJr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:295-304.
13. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res.* 2020 Dec 31;32(6):720-728. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05. PMID: 33446995; PMCID: PMC7797226.
14. Zentrum für Krebsregisterdaten https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c53_gebaermutterhals.pdf?_blob=publicationFileAbgerufen am 07.10.2019 um 18:12