

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

НАВРУЗОВА НИЛУФАР ОРЗИЖОНОВНА

**БАЧАДОН БЎЙНИ РАК ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ЭРТА
ТАШХИСЛАШ, ОЛДИНИ ОЛИШНИНГ ЗАМОНАВИЙ
ТЕНДЕНЦИЯСИ ВА ИМКОНияТЛАРИ.**

**14.00.01– Акушерлик ва гинекология
14.00.25 – Клиник лаборатор ва функционал диагностика**

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

БУХОРО – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Наврузова Нилуфар Орзижоновна

Бачадон бўйни рак олди касалликларини эрта ташхислаш, олдини олишнинг замонавий тенденцияси ва имкониятлари.....3

Наврузова Нилуфар Орзижоновна

Современные тренды и возможности ранней диагностики и профилактики предраковых заболеваний шейки матки.....27

Navruzova Nilufar Orzjonovna

Modern trends, opportunities for early diagnosis and prevention of precancerous diseases of the cervix.....51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works56

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

НАВРУЗОВА НИЛУФАР ОРЗИЖОНОВНА

**БАЧАДОН БЎЙНИ РАК ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ЭРТА
ТАШХИСЛАШ, ОЛДИНИ ОЛИШНИНГ ЗАМОНАВИЙ
ТЕНДЕНЦИЯСИ ВА ИМКОНияТЛАРИ.**

**14.00.01– Акушерлик ва гинекология
14.00.25 – Клиник лаборатор ва функционал диагностика**

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

БУХОРО – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мазмуни Ўзбекистон Республикасида Илмий таълим ва маданият вазирлигининг Олий аттестация комиссияси 2020.4.14.11.11.171 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна
тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

Мунинова Нигора Хайратдиновна
тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

Расмий оппонентлар:

Ҳамдамова Мухайёхон Тухтасиновна
тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

Мухамедова Нурхан Халимовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Н.Н. Бурденко номли Воронож давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси)

Диссертация химияси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DS.04/30.12.2022.Тиб.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «**15**» **ноябрь** соат **14⁰⁰**даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: 200007, Бухоро, Ғиждувон кўчаси, 23-уй. Тел/факс: (99871) 268-17-44; e-mail: info@bsmi.uz.)

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ **99** рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200007, Бухоро, Ғиждувон кўчаси, 23-уй.)

Диссертация автореферати 2024 йил « **2** » **ноябрь** кунни тарқатилди.


(2024 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)




Д.Т. Холдиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

Н.Ш.Ахмедова


Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент


К.Ж. Болтаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда репродуктив ёшдаги аёллар орасида одам папиллома вируси (ОПВ) бачадон бўйни рак олди (ББРО) патологияси ривожланишининг асосий сабаби бўлиб, касаллик ва унинг асорати натижасидаги ўлим даражаси 75% ни ташкил қилади. Жаҳон соғлиқини сақлаш ташкилоти (ЖССТ) нинг маълумотларига кўра, «...бачадон бўйни саратони аёллар азият чекадиган энг кенг тарқалган онкологик касалликлар орасида иккинчи ўринда туради...»¹ ва йилига 500 минг беморнинг 1 тасида бачадон бўйни саратони хасталиги аниқланади. Ушбу кўрсаткич ривожланган мамлакатларда 100 минг аҳолига 15-25 та янги ҳолатлар қўшилиши билан тўғри келмоқда. Мазкур касаллик оқибатида ҳар йили 270 минг аёл вафот этмоқда. Бачадон бўйни рак олди касалликларининг скрининги ва профилактикаси муаммолари долзарб саналиб, бу ҳолат биокимёвий ва иммунофермент маркерларнинг таҳлилига асосланган лаборатор алгоритмларни такомиллаштиришда ўз исботини топмоқда. Эпидемиологик манбаалар маълумотлари шуни кўрсатдики, ер юзида аёллар бачадон бўйни саратони билан касалланиш ошиб бораётганлиги, бу вазиятини профилактикаси ва касалликни скрининги бугунги кунда гинекологларнинг олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳон миқёсида 2050 йилга келиб, йилига бир миллионга яқин бачадон бўйни раки касаллиги билан хасталанган аёллар рўйхатга олиниши мумкин деб тахмин қилинмоқда. Ривожланган давлатларда бу хасталиқдан ўлимни кузатилиши 80% га тўғри келади. Кўпчилик давлатларда бачадон бўйни саратонининг учраш даражасини ошириш 30 ёшгача бўлган аёлларда ҳам кузатилмоқда. Ушбу касалланиш кўрсаткичи аёллар орасида 65-69 ёшгача қайд этилиб, 100000 нафар аёлга 68,7 ҳолатни ташкил этади. 20-25% ҳолатда касаллик репродуктив ёшда, 5% ида 40 ёшгача бўлган аёллар ташхисланади. Турли вируслар билан боғлиқ бўлган бачадон бўйни хавфсиз ўсмаларини даволаш усулини танлаш муаммосининг долзарблиги нафақат репродуктив ёшдаги аёллар орасида гинекологик касалликлар структурасида кўп учраши, балки, ушбу патология репродуктив функцияни амалга ошириш имкониятини пасайишига олиб келиши билан ҳам боғлиқ.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими тубдан янгиланиши, касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга алоҳида эътибор қаратиш бугунги кунда тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Аёлларда рак касаллигини юзага келтирувчи хавф омилларини аниқлаш, замонавий клиник-лаборатор ва инструментал текширишлар ёрдамида эрта ташхислаш ўтказилишига қарамасдан, охириги ўн йилликда бачадон бўйни раки билан касалланиш ҳолати 12%га кўпайганлиги аниқланди. Турли юқумли ва ОПВ касалликларини бирламчи бўғин даражасида аниқлаш ва профилактикасини амалга ошириш учун скрининг марказлари филиалларини ташкиллаштириш ва репродуктив ёшдаги

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

аёлларни оммавий барвақт скринингини ўтказишни даврий равишда амалга ошириш зарурлигини тақоза этмоқда.

Ўзбекистонда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, хусусан, аёлларда бачадон бўйни касаллигини эрта аниқлаш, профилактика усуллари тақомиллаштиришда кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. Шу билан бирга, кўрсатилаётган даволаш ва профилактик ёрдамни яхшилаш учун бачадон бўйни саратони скринингини оптималлаштириш бўйича далилларга асосланган натижалар талаб қилинади. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясида аҳолига малакали тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш вазифалари белгиланган². Ушбу вазифаларни амалга ошириш, жумладан, бачадон бўйни саратонини эрта ташхислаш ва прогнозлашга янги инновацион ёндашув орқали даволаш ва профилактика натижаларини яхшилаш долзарб йўналишлардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 12.11.2020 йилдаги ПФ-6110-сонли «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимда олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 12.11.2020 йилдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика тадбирлари самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» Қарори, 25.04.2022 йилдаги ПҚ-216-сонли «2022-2026 йилларда оналик ва болалиқни ҳимоя қилишни кучайтириш тўғрисидаги» Қарори, 27.05.2022 йилдаги ПҚ-5130-сонли «Аҳолига гематологик ва онкологик хизмат кўрсатиш тизимини янада тақомиллаштириш тўғрисида»ги Қарори, шунингдек ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий ҳужжатларда ўз аксини топган вазифалар ҳал этилишида маълум даражада хизмат қилади .

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Европа ва Марказий Осиё мамлакатларида ББРО касаллигини олдини олиш услубларини оптималлаштиришга қаратилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бачадон бўйни (ББ), фертил ёшдаги аёлларда қин ва вульванинг патологияси бўйича ягона терминология ва умумлаштирувчи таснифи масаласи ҳозирга қадар ҳалқаро тиббиёт ҳамжамияти томонидан ҳал этилмаган. Бачадон бўйнининг хавфсиз касалликлари муаммосининг муҳимлиги унинг “ёшариши” билан оғирлашади (Гумилевский Б.Ю. 2019).

Замонавий тадқиқотлар бачадон бўйни кўп қаватли ясси эпителийсига (КҚЯЭ) шиллиқ қаватида атипик ҳужайралар пайдо бўлиши учун юқори онкоген турдаги ОПВ ни шубҳасиз этиопатогенетик хавф омилли эканлигини тақидламоқда (Савелева Г. М., 2017). ОПВни персистенцияси бачадон бўйни

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

КҚЯЭ малигнизациясида генетик ёки турмуш тарзи омиллари муҳим рол ўйнаши мумкин. Дисплазиянинг шаклланиши ва ривожланиши нафақат ОПВ билан, балки метаболик касалликлар билан ҳам боғлиқ, хусусан, фолат циклининг бузилиши бунга мисолдир (Жирова Н. В., 2017).

Тадқиқотларнинг кўпчилиги ОПВнинг бачадон бўйнининг саратон олди патологик жараёнларнинг ҳамда саратон ривожлантириши ва прогрессиясидаги ролини ўрганишга бағишланган (Roik E.E. 2019; Зуева Т.П., 2021).

Мамлакатимиз олимлари аёллар орасида бачадон бўйни раки ва рак олди касалликларини ташхислаш муаммоларни ўрганиш хусусан, Рахманова Ж.А. (2019) маълумотларига кўра, дунёда бачадон бўйни касалланиш кўрсаткичлари 100 000 аёлнинг 7,6 нафарига тўғри келади. Энг паст нисбат 2011 йилда қайд этилган – 100 000 аёлнинг 5,4 нафарига, энг юқори кўрсаткич эса 2009 ва 2018 йилларда 100 000 аёлнинг 8,5 нафарига тўғри келгани қайд этилган. Бачадон бўйни патологиясини ўз вақтида аниқлаш ва бачадон бўйни патологиялари юзага келишида барча ёшдаги аёлларда хавф омилларини пасайтириш заруратини тасдиқлайди. Бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияси (CIN) патогенези, папилломовирус инфекциясининг ўрни, ўзбек аёллари популяциясида бачадон бўйни хавфсиз ўсмалари ва саратон олди касалликлари скринингига бағишланган маҳаллий олимлар тадқиқотлари ўрганилган муаммодан четда қолмади (Каттаходжаева М.Х., 2020; Каландарова А.И., 2021; Солиева Р.Б., 2022; Мамадалиева Г.И., 2022; Каршиева Э.Э., 2023). Аёлларда турли акушерлик ва гинекологик патологияларни самарали ташхислаш борасида қатор бажарилган ишлар бўйича илмий изланишлар олиб борилган бироқ, аёлларда бачадон бўйни рак олди касалликларини диагностика тадбирлари патогенетик жиҳатдан асосланмаган.

Шуни таъкидлаш жоизки, мазкур муаммо бўйича кўп сонли илмий тадқиқотлар мавжудлигига қарамай, адабиётларда аёлларда бачадон бўйни хавфсиз касалликларининг скрининги, уларни эрта ташхислаш баённомалари мавжуд эмас. Юқорида таъкидлаб ўтилган масалалар, бачадон бўйни патологияси ривожланишининг юқори частотаси, касаллик кечишининг ўзига хос хусусиятлари, мазкур муаммони батафсил ўрганилишини талаб этади ҳамда ушбу диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишларининг режасига мувофиқ «COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усулларини ишлаб чиқиш (2022-2026 йй.)» доирасида олиб борилди.

Тадқиқотнинг мақсади Бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазиясини эрта ташхислашда клинко-анамнестик, инструментал, иммуно-биокимёвий маркерларни қиёсий ташхислаш ва профилактик усулларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

турли ёшдаги аёлларнинг бачадон бўйни касалликларини клиник-анамнестик тарқалганлик даражасини баҳолаш (ретроспектив гуруҳ);

ОПВ таҳлили мусбат ва манфий бўлган юқори хавфи мавжуд цервикал интраэпителиал неоплазияси (CIN) билан хасталанган аёлларда гинекологик, соматик статуси ва қин дисбиозини ўзаро солиштирма таҳлили;

бачадон бўйнининг юқори хавфи мавжуд касалликлари билан хасталанган аёлларда биокимёвий, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларни ROC таҳлили ёрдамида спецификлиги ва сезгирлигини аниқлаш ҳамда клиника-биокимёвий, инструментал ва иммунологик маркёрларнинг ўзаро корреляцион боғлиқлигини баҳолаш;

тадқиқот натижалари асосида бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияси хавфи булган аёлларни ташхислаш ва эрта олдини олиш маршрутизациялаш алгоритминини олиб бориш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали ҳамда Бухоро шаҳар стандарт диагностикасидан 2019 - 2022 йиллар давомида 131 нафар бачадон бўйни ясси хужайраларнинг цервикал интраэпителиал неоплазиялари бўлган аёллар ва 26 нафар амалий соғлом аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети илмий тадқиқотлар асосида бачадон бўйни патологиясини ташхисини асослашда бемор ва амалий соғлом аёллардан қон зардоби, қин ва бачадон бўйнидан суртма материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган вазифаларни бажариш мақсадида умумклиник, рН-метрия, цитологик(ПАП-тест), кольпоскопик, биокимёвий (гомоцистеин), полимераз занжирли реакция (одам папилломаси вирусининг (ОПВ) онкотиплари, фемофлор-16), ИФТ(TORCH) «CIN-DIAG» сифатли экспресс-тести, иммунологик (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α) ва статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

CIN ва ОПВ мусбат бўлган кўплаб аёлларнинг анамнезида бола ташлаш, ҳомила нуқсонлари, ошқозон ичак тракти касалликлари учраши, қин микробиоценозда ўртача анаэроб дисбиоз шаклида патоген бўлмаган микроорганизмлар *Lactobacillus spp.* камайиши ва шартли патоген микрофлоранинг *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp.* ва уреоплазма, микоплазма кўпайиши билан ўзаро боғлиқлиги исботланган;

ОПВ мусбат бўлган цервикал неоплазиялари генитал герпес ва облигат анаэробларнинг ошиши HSIL нинг LSIL га нисбатан қинда оғир дисбиотик жараёнларнинг ривожланиши билан кечиши исботланган;

ROC таҳлил асосида башоратловчи маркерлар (гипергомоцистеинемия, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α ошиши)нинг ўзига хослиги, сезгирлиги ва ўзаро корреляцион боғлиқлиги, CIN эрта ташхислаш режасини танлашдаги ўзига хос башоратлаш усули исботланган;

ўтказилган тадқиқотлар асосида клиник, иммунологик ва лаборатор кўрсакичлар маълумотларига асосланиб бачадон бўйни рак олди касалликларини эрта хавфини башоратлаш шкаласи, профилактикаси ва

қадамма-қадам ташхислаш алгоритми оптималлаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

бачадон бўйни саратон олди касалликлари бўлган аёлларда аниқ ташхис кўйиш ва атипик кўринишни аниқлаш учун кольпоскопия, цитологик ва гистологик текшируви комплекс равишда ўтказилиши лозимлиги кўрсатилган;

оммавий скрининг жараёнида бирламчи ташхислашда самарадорлигини баҳолаш мақсадида бачадон бўйни ясси хужайрали интраэпителиал дисплазияни ташхислашнинг анъанавий услублари билан комплексда «CIN-DIAG» сифатли экспресс-тестини қўллаш мақсадга мувофиқлиги ва самарадорлиги асосланган;

касаллик узоқ вақт давом этганда организмнинг иммун-цитокин тизими ҳолатини текшириш зарурлиги белгиланган;

хавф омилларининг бачадон бўйни ясси хужайрали интраэпителиал бузилиши даражасига таъсир кучи баҳоланган ва мазкур патология юзага келишига уларнинг таъсирини камайтириш, соғлом турмуш тарзини шакллантириш ва аёлларни ўз вақтида ташхислаш ҳамда олиб бориш алгоритмининг ЭХМ-дастурлари касалликни ташхислашнинг янги ёндашувлари асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий изланишда қўлланилган замонавий, бир бирини тўлдирувчи клиник, цитологик, кольпоскопик, биокимёвий, ПЗР, экспресс-тести «CIN-DIAG» ва иммунологик усуллар билан тасдиқланган ҳамда беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан тасдиқланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аёлларда бачадон бўйни касалликларини бирламчи ташхислашда самарадорлигини баҳолаш мақсадида цитологик усул, кенгайтирилган кольпоскопия, қин микрофлораси, биокимёвий ва цитокин тизимидаги бузилишларни самарали ташхислаш билан биргаликда бачадон бўйни ясси хужайрали интраэпителиал дисплазиясини сезувчанлиги ва ўзига хослиги ўрганилган, клиник-анамнестик ва лаборатор тадқиқотлар натижасида энг кўп учрайдиган ва таъсир кучига эга бўлган хавф омиллари аниқланган ва таҳлил қилинганлиги, хавф омилларининг бачадон бўйни ясси хужайрали интраэпителиал дисплазияси даражасига таъсири этиши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, бачадон бўйни ясси хужайрали интраэпителиал зарарланишини ташхислаш услубининг жорий этилиши, бачадон бўйни ясси хужайрали интраэпителиал дисплазияси бўлган беморларда ташхислашни тезкор амалга оширилиши ва самарадорлиги, иқтисодий ҳаражатларни камайтиришга имкон яратиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши:

Аёлларда бачадон бўйни рак олди касалликларини ташхислашни

такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Бачадон бўйни рак олди касалликлари дифференциал диагностикасини такомиллаштириш усули» мавзусидаги илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/75-сон хулосаси олинган.

Микробиологик кўрсаткичлар асосида бачадон бўйни рак олди касалликлари билан хасталанган аёлларнинг қин микробиотасини чуқур бузилишларини эрта аниқлаш ва диагноз қўйиш бачадон бўйни рак касалигининг камайишига асос бўлади. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: қин микробиотасини чуқур бузилишларини эрта аниқлаш амалга оширилган тақдирда ушбу касаллик билан боғлиқ бўлган сарф-харажатларни камайтиришга эришилади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги 1 нафар бемор ҳисобига 333000 сўм маблағ иқтисод қилинган. Хулоса: бачадон бўйни рак олди касалликлари билан хасталанган аёлларнинг қин микробиотасини чуқур бузилишларини эрта аниқлаш муҳим аҳамият касб этди.

Бачадон бўйни рак олди касалликларини эрта диагностика тадбирларни патогенетик асослаш тартибини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро шаҳар туғруқ комплекси ва Бухоро туман тиббиёт мажмуасининг клиник амалиётига жорий этилган. Ушбу илмий изланиш аёлларда бачадон бўйни рак олди касалликларини ривожланиш хавф омилларини эрта аниқлаш усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган. Тадбиқ натижалари аёлларда бачадон бўйни рак олди касалликларини эрта ташхислаш ва профилактик усулларини ишлаб чиқиш, кейинчалик ривожланиш эҳтимоллиги бўлган бачадон бўйни рак касалликларини ривожланишининг олдини олиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқотнинг натижалари 5 та жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 1 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 этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация

тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни рак олди касалликларининг муаммосига замонавий қарашлар (адабиётлар шархи)**» деб номланган биринчи бобда мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган ҳамда бачадон бўйни интраэпителиал неоплазиясининг патогенези, тарқалиши, этиологияси унинг ривожланиши, ташхислаш омилларнинг аҳамиятига оид замонавий илмий тадқиқотлар атрофлича таҳлил этилган.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияси бўлган аёлларда материаллар ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобда ишни бажаришда қўлланилган умумклиник, рН-метрия, кольпоскопик, цитологик (ПАП-тест), биокимёвий (гомоцистеин) полимераз занжирли реакция (одам папиломаси вирусининг онкотиплари, фемофлор-16), «CIN-DIAG» сифатли экспресс-тести, иммунологик ва статистик каби тадқиқот усуллари баён этилган.

Беморлар билан ишлашда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги баённомаси (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш тизимида тиббиёт муассасаларида гинекологик касалликларни ташхислаш ва даволаш стандартлари ССВ ЎзР, 2017 йил) асосида бажарилган.

Тадқиқот уч босқичда олиб борилган. Ишнинг биринчи босқичида, бачадон бўйни рак касалликларини ривожланишининг хавф омилли сифати бачадон бўйни рак олди касалликларининг ҳаёт учун хавфли асоратларига олиб келиши мумкин бўлган аҳамиятини аниқлаш мақсадида ретроспектив тадқиқот ўтказилган.

Ишнинг иккинчи босқичи 2019 йилдан 2022 йилгача проспектив тадқиқот усули орқали 131 нафар аёллар текширилган ва улар 3 гуруҳга бўлинган: биринчи асосий гуруҳ аёлларга ОПВ – бўлган 37 нафар LSIL билан хасталанган аёллар, иккинчи асосий гуруҳда ОПВ + бўлган 41 нафар LSIL билан хасталанган аёллар ва учинчи асосий гуруҳда ОПВ + 53 нафар HSIL билан хасталанган аёллар текширилган.

Назорат гуруҳи 26 нафар нисбатан соғлом аёллардан ташкил топган.

Тадқиқотга киритиш мезонлари репродуктив ёш, бачадон бўйни шиллиқ қаватининг кўп қаватли ясси эпителийси (КҚЯЭ) енгил, ўртача ва оғир дисплазиясининг гистологик хулосаси бўлган беморлар бўлди.

Тадқиқотдан чиқариш мезонлари қуйидагилар эди: жинсий ҳаётнинг 3 йилдан камлиги, ҳомиладорлик, лактация, туғруқдан кейинги давр, менопауза, орал ва менопаузал гормонал даволаш олаётган аёллар.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш тақсимот нормаллигининг бир қатор маълумотларини текширгандан сўнг, Microsoft Excel 2010 дастурда вариацион статистиканинг умумий қабул қилинган усуллари бўйича амалга оширилган. Ўртача ($M \pm m$) ни ўртача арифметик ва стандарт хатони ҳисоблаш орқали катталикларнинг нормал тақсимотга эга бўлган миқдорий тавсифи амалга оширилган. Ўртача қийматларни қийслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (p)ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланган. Ишончлилиқ даражаси

$p < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинган.

Хато хавфини минимизацияси учун логистик регрессия, регрессион коэффицентлар, имкониятлар муносабати ва ҳар бир кўрсаткич бўйича имкониятлар муносабати учун 95% ли ишончли оралиқ кўрсаткич қўлланилган.

Диссертациянинг «Бачадон бўйни рак олди касалликлар лаборатор ва инструментал тадқиқот натижалари» деб номланган учинчи бобида ўрганилаётган беморлар контингентининг клиник текширув натижалари, ўрганилган омилларнинг CIN ривожланиш хавфига таъсири баҳоланган.

Ёш жиҳатдан ретроспектив гуруҳдаги аёлларнинг энг катта улушини 26 ёшдан 30 ёшгача бўлган аёллар ташкил қилиб, улар 53 нафарни яъни 31,2%ини ташкил этган. Назорат гуруҳида 10 нафар (38,5%) 36 ёш ва ундан юқори бўлган амалий соғлом аёлларда учраган. LSIL ОПВ манфий бўлган аёллар гуруҳида асосий қисми 26-30 ёшгача бўлган 8 нафар (42,1%) аёллар ташкил қилган. Текширилаётган барча беморларни ўртача ёши LSIL ОПВ манфий бўлган аёллар гуруҳида $27,98 \pm 0,98$ ёш, LSIL ОПВ мусбат бўлган аёллар гуруҳида $35 \pm 1,21$ ёш, HSIL бўлган аёллар гуруҳида $37,72 \pm 1,9$ ёш ва $33,2 \pm 1,5$ ёшда бўлган аёллар назорат гуруҳини ташкил қилган.

Турли ёшдаги аёлларнинг бачадон бўйни касалликлари тарқалганлиги даражасини баҳоланганда 170 нафар аёлда (ретроспектив гуруҳ) бачадон бўйни касалликлари билан хасталанган аёлларнинг 31,2 % ини 26-30 ва 26,5% ини 36 ёш ва ундан юқори ёшни ташкил қилган. Бачадон бўйни касалликларини таҳлил қилинганда энг катта фоизини 27,6% цервицитлар 26-30 ёшда ташкил қилган. Амбулатор карталарни ўрганишлар натижасида эктопиялар учраши ретроспектив гуруҳдаги 36 ёш ва ундан юқори бўлган аёлларда 24,4% ини ташкил қилган (1-жадвал).

1-жадвал

Ретроспектив гуруҳдаги аёлларда бачадон бўйни касалликларнинг учраш даражаси, %

№	Бачадон бўйни касалликлари	Ёши				
		≤20	21-25	26-30	31-35	≥36
1	Цервицитлар	11,2	11,6	27,6	18,9	17,5
2	Эндометриоз	12,2	4,9	7,3	4,9	12,2
3	Бачадон бўйни полипи	11,3	5,4	8,1	5,4	12,2
4	Эритроплакия	8,1	3,8	11,3	5,7	18,9
5	Бачадон бўйни чандикли ўзгаришлари	19,2	7,7	7,7	11,5	12,2
6	Бачадон бўйни кисталари	5,4	2,9	11,2	4,5	9,4
7	Герпетик тошмалар	4,9	4,9	7,3	4,9	12,2
8	Лейкоплакия	4,8	5,4	8,1	5,4	26,9
9	Эктопиялар	7,7	8,1	11,3	19,2	24,4
10	Бачадон бўйни раки	4,9	7,7	5,4	8,1	11,2

Текширилаётган аёлларда ҳайз кўриш функцияси таҳлил қилинганда менархе ёши 11 ёшгача бўлган аёллар назорат гуруҳида 1 нафар (3,8%), LSIL ОПВ- гуруҳида 2 нафар (5,4%), LSIL ОПВ+ гуруҳида 3 нафар (7,3%) ва HSIL гуруҳида 2 нафар (3,8%) қайд этилди. Менархнинг 12-14 ёшдан бошланиши LSIL ОПВ- гуруҳида 26 нафар (70,3%), назорат гуруҳига қараганда анча паст. 12-14 ёшда ҳайз циклининг бошланиши LSIL ОПВ+ гуруҳида 34 нафар (83%) ва HSIL гуруҳида 45 нафар (85%) қайд этилган, бу назорат гуруҳига нисбатан сезиларли фарқ йўқ. Ҳайз циклининг 15 ёшдан ошган LSIL ОПВ- гуруҳ беморлари 9 нафар (24,3%) ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидаги аёлларга қараганда нисбатан анча юқори. Ушбу менархе ёшдаги LSIL ОПВ+ гуруҳида 4 нафар аёлларда (9,7%) ва HSIL гуруҳида 6 нафар (11,3%) аёлларда қайд этилди, аммо турли даражадаги CIN билан хасталанган гуруҳлараро статистик аҳамиятга эга эмас.

Сўровда иштирок этган аёлларнинг LSIL ОПВ+ гуруҳида 53,7%, LSIL ОПВ- 51,4% ни ва HSIL 52,8 % да 19 ёш ва ундан олдин турмуш қуришган ва назорат гуруҳига нисбатан ишончли эканлигини кўрсатган ($p < 0,01$).

2-жадвалда кўрсатилганидек, дисплазия бор беморларда акушерлик ва гинекологик анамнези сезиларли даражада оғирлашган. Шу жумладан, ўз-ўзидан ҳомила тушиши, ривожланмаган ҳомила ва учдан ортик ҳомиладорликлар сони ОПВ мусбат бўлган аёлларда назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли эканлигини кўрсатган ($p < 0,05$) тадқиқот қилинаётган гуруҳларда кузатилган.

2-жадвал

Акушерлик ва гинекологик анамнез

№	Сони		Асосий гуруҳ						Назорат гуруҳ	
			LSIL ОПВ-		LSIL ОПВ+		HSIL n=53		абс	%
			абс	%	абс	%	абс	%		
1	Ҳомиладорлик сони	1-2	18	48,6	17	41,4	22	41,5	18	73,1
		≥3	19	51,4	24	58,5	31	58,5	7	26,9
2	Кесарча кесиш операцияси		5	13,5	6	14,6	7	13,2	3	11,5
3	Ҳомилани ўз ўзидан тушиши		14	37,8	20	48,7	27	50,9	2	7,7
4	Ривожланмаган ҳомиладорлик (ҳомила она қорнидаги нуқсонлар)		15	40,5	21	51,2	28	52,8	1	3,8
5	Бачадондан ташқари ҳомиладорлик		1	2,7	1	2,4	2	3,8	0	0
6	Аборт	1-2	4	10,8	9	21,9	11	20,7	2	7,7
		≥3	8	21,6	16	39	20	37,7	2	7,7

Машхур ва кенг қўлланилган контрацепция усуллари орасида бачадон ичи контрацептивлари (БИВ) ишлатилган.

Текширилган аёлларнинг соматик статуси таҳлили асосий гуруҳ аёлларида кўпроқ оғирлашишни кўрсатди. Соматик касалликлар орасида

ОПВ мусбат бўлган беморларда назорат гуруҳи билан таққослаганда ошқозон ичак тракти касалликлари тахминана ҳар иккита аёлнинг биттасида аниқланган.

Бачадон бўйни эктопияси, лейкоплакияси ва дисплазияси ташхиси анамнез йиғилгандан сўнг, характерли клиник кўриниш асосида, лаборатор-инструментал текширув усуллари – цитология, кольпоскопия асосида кўйилган.

Цитологик текширувлар 131 нафар бачадон бўйни саратон олди касалликлари бўлган аёлларда ўтказилган. Текширилганлар орасида CIN I – 78 (59,5%), CIN II – 32 (24,4%) ва CIN III– 21 (16%) беморда аниқланган.

Кенгайтирилган кольпоскопия барча беморларда ўтказилган, бачадон бўйни шикастланишининг локализациясини ва тарқалганини, бошқа кольпоскопик белгиларнинг даражаси (ацето-оқ эпителийнинг мавжудлиги ва унинг даражаси, мозаиканинг мавжудлиги ёки пунктация мавжудлиги, Люголь эритмаси билан бўялиш даражаси ва йоднинг манфий жойлари мавжудлиги) баҳоланган.

Бачадон бўйни LSIL ва HSIL бўлган гуруҳларда ушбу тадқиқотни ўтказишда 119 (90,8%) беморда аномал кольпоскопик кўриниши аниқланган. Беморларнинг 4 гуруҳидаги кольпоскопик расмнинг батафсил таҳлили 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Тадқиқот қилинаётган аёлларнинг кольпоскопик таҳлил натижалари

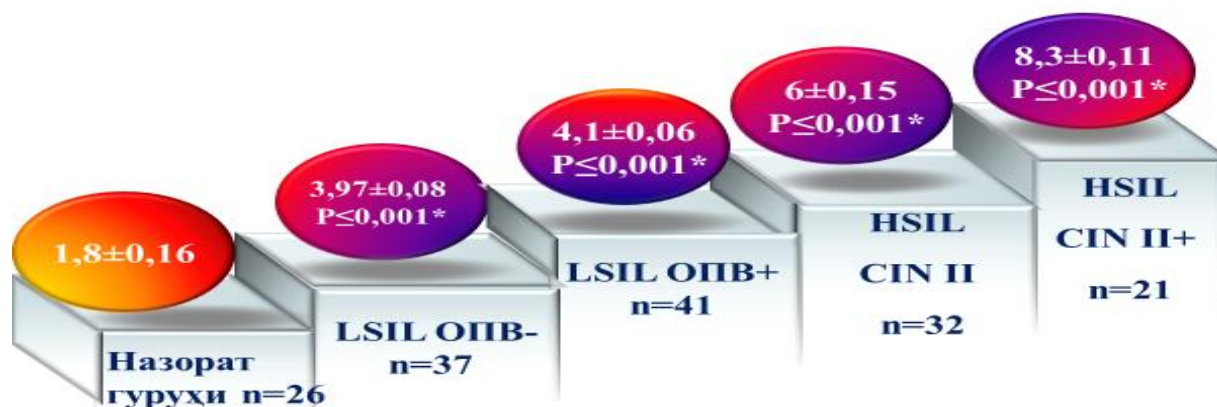
№	Кольпоскопик расм	LSIL ОПВ	LSIL ОПВ	HSIL	Назорат гуруҳи
		-	+		
1	Ацето-оқ эпителий юпка (АОЭ)	18(48,6%)	25(60,9%)	38(71,6%)	1(3,8%)
2	Ацето-оқ эпителий зич	16(43,2%)	18(43,9%)	25(47,1%)	0(0%)
3	Атипик томирлар	3(8,1%)	4(9,7%)	11(20,7%)	0(0%)
4	Мозаика юмшоқ	10(27%)	14(34,1%)	19(35,8%)	0(0%)
5	Мозаика ғовак	4(10,8%)	6(14,6%)	9(17%)	0(0%)
6	Пунктация юмшоқ	3(8,1%)	4(9,7%)	8(15,1%)	0(0%)
7	Пунктация ғовак	2(5,4%)	3(7,3%)	7(13,2%)	0(0%)
8	Очиқ безлар	8(21,6%)	10(24,3%)	16(30,2%)	1(3,8%)
9	Аниқ белгиларга эга томирлар	8(21,6%)	10(24,3%)	19(35,8%)	0(0%)
10	Эктопия	8(21,6%)	12(29,2%)	19(35,8%)	0(0%)
11	Эктропион	2(5,4%)	3(7,3%)	6(11,3%)	0(0%)
12	Жинсий лабларнинг ўткир учли кондилomalари	4(10,8%)	5(12,2%)	9(17%)	0(0%)
13	Қиннинг ўткир учли кондилomalари	2(5,4%)	3(7,3%)	6(11,3%)	0(0%)
14	Бачадон буйининг ўткир учли кондилomalари	1(2,7%)	2(4,9%)	5(9,4%)	0(0%)
15	Йоднегатив соҳа	20(54,1%)	22(53,6%)	32(60,4%)	0(0%)
16	Аномал эпителийнинг аниқ чегаралари	21(56,7%)	25(60,9%)	41(77,4%)	0(0%)

Кольпоскопик расмни батафсил таҳлил қилишда (3-жадвал), цервикал эпителиядаги ўзгаришлар 1, 2 ва 3-гуруҳлардаги беморларда сезиларли даражада кўп учрашини кўрсатди. 1-гуруҳда 18 (48,6%) беморда, 2-гуруҳда 25 (60,9%) ва 3-гуруҳда 38 (71,6%) беморда юпқа АОЭ аниқланган. Таққослаш гуруҳида 1 (3,8%) беморда юпқа АОЭ аниқланган. 1, 2 ва 3-гуруҳлардаги беморларда 4-гуруҳга нисбатан мозаик ва пунктуация белгилари билан зич АОЭ ва юпқа АОЭ сезиларли даражада кўп аниқланган. Атипик томирлар, аниқ чегаралари бўлган ёд-негатив соҳалар 1, 2 ва 3-гуруҳлардаги беморларда ҳам кўпроқ аниқланган.

2-гуруҳдаги мозаика ва пунктуация билан АОЭ бўлса, ОПВ 16 (43,9%), 31,33 ва 52 (14,6%), 18 (35,1%), қолган онкоген типлари 4,9% дан кам миқдорда, 3-гуруҳдаги беморларда ОПВ 16 (52,8%), 18 (37,7%), 52 (11,7%), 33 (5,9%), қолганлари 5,9% дан кам миқдорда бўлган. Бачадон бўйни эпителиясидаги сезиларли ва енгил ўзгаришлар билан ОПВ нинг юқори юқори онкогенли генотиплари кўпроқ учраган (16, 31, 33, 52).

Шундай қилиб, ОПВ билан боғлиқ касалликларни эрта аниқлаш (скрининг) ва илмий асосланган диагностика усулларидадан фойдаланган ҳолда беморларни бошқаришга оқилона ёндашиш саратон касалликларининг олдини олишга имкон беради. Тадқиқот натижасида бачадон бўйни эпителиясидаги кольпоскопик ўзгаришларнинг оғирлик даражаси (АОЭ, мозаик ва пунктуация) LSIL ва HSILдаги цитологик ўзгаришлар билан сезиларли даражада боғлиқлиги аниқланган. Бачадон бўйни оғир ясси ҳужайралари интраэпителиал шикастланишлари (HSIL) бўлган беморларда ғовак мозаика / пунктуация каби белгилар сезиларли даражада кўп учраган. Шунингдек, аниқ кольпоскопик ўзгаришлар билан юқори онкоген ОПВ генотиплари сезиларли даражада кўп аниқланган. Мозаик, пунктуацияли АОЭ каби кольпоскопик белгилар мавжудлигида ОПВ генотиби 16 ва 18 устунлик қилган.

Юқоридаги кольпоскопик белгилар асосида бачадон бўйни рак олди касалликлари Швед шкаласи билан баҳоланган (1-расм).



Изоҳ:
* ББ рак олди касалликлари гуруҳдаги ва назорат гуруҳидаги кўрсаткичлари орасидаги фарқнинг ишончлилик даражаси.

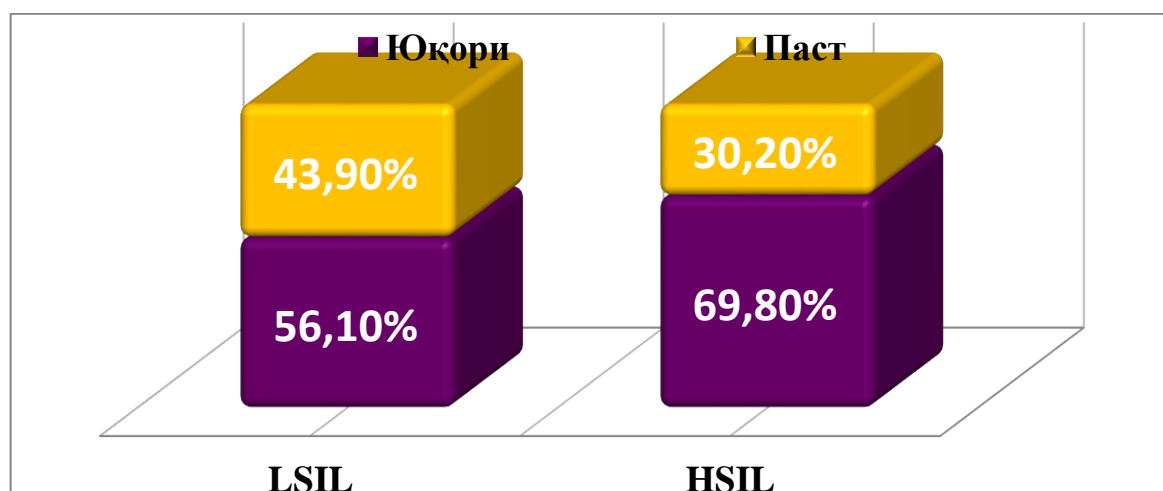
1-расм. Цервикал интерэпителиал неоплазиянинг турли оғирлик даражасидаги беморларда кольпоскопик Швед шкаласи натижалари.

Бачадон бўйни кольпоскопик ўзгаришларининг клиник кўриниши клиник ташхисланган визуал ўзгаришлардан патологик жараён намоён бўлмаслигига ўзгариб туради. Кенгайган кольпоскопия неоплазия оғирлиги ва кольпоскопик ўзгаришларнинг ўзаро боғлиқлигида намоён бўлади.

Меъёрий кольпоскопик кўриниш фақат назорат гуруҳида қайд этилган. CIN кузатилган барча беморларда кольпоскопик кўриниш бузилиши ҳар хил оғирликда эканлиги аниқланган.

Шундай қилиб, текширув натижалари шуни тақазо этдики, бачадон бўйни рак олди касалликларида кенгайтирилган кольпоскопия ўтказилганда атипик кольпоскопик кўрсаткичлар – мозаика ва пунктация ва атипик томиларни аниқлаш даражаси кўпайишини кўрсатувчи кўринишларда сезиларли ўзгаришлар кузатилади, ва бу кўпроқ ОПВ билан ассоциацияланган бачадон бўйни касалликлари бўлган аёлларда яққол кўринади.

Асосий гуруҳдаги аёлларда ОПВ нинг юқори ва паст концентрогенлиги натижаларини таҳлил қилганимизда юқори концентрогенлик тип LSIL га нисбатан HSIL да юқори чиқди (2-расм).



2-расм. Асосий гуруҳдаги аёлларда ОПВ нинг юқори ва паст концентрогенлиги натижалари, %

Қин микробиоценознинг тузилишини таҳлил қилганда, бачадон бўйни эпителияси ва ОПВ инфекциясига қараб текширилган аёллар гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқлар аниқланган. Клиник жиҳатдан соғлом аёлларнинг 95,5 фоизиди (4-гуруҳ) вагинал микробиот ҳолати, ПЦР-РВ бўйича, нормоценоз мезонларига жавоб берган; шу жумладан, 18 (69,2%) беморда мутлақ нормоценоз, 7 (26,9%) беморларда *Ureaplasma spp.* кўп ва *Candida spp.* мавжуд бўлган шартли нормоценоз аниқланган.

LSIL, ОПВ-манфий нормоценоз назорат гуруҳига қараганда статистик жиҳатдан кам фарқ қилган: микробиот ҳолати мутлақ нормоценоз ҳолатларига 14 та (37,8%) ва шартли нормоценоз - 31 та (29,7%) текширилган беморларга мос келган. 12 (32,4%) беморда микробиоценоз ҳолати дисбиоз ҳолати ҳам учради, шу жумладан ўртача дисбиоз – 10,8 %, оғир дисбиоз- 21,6

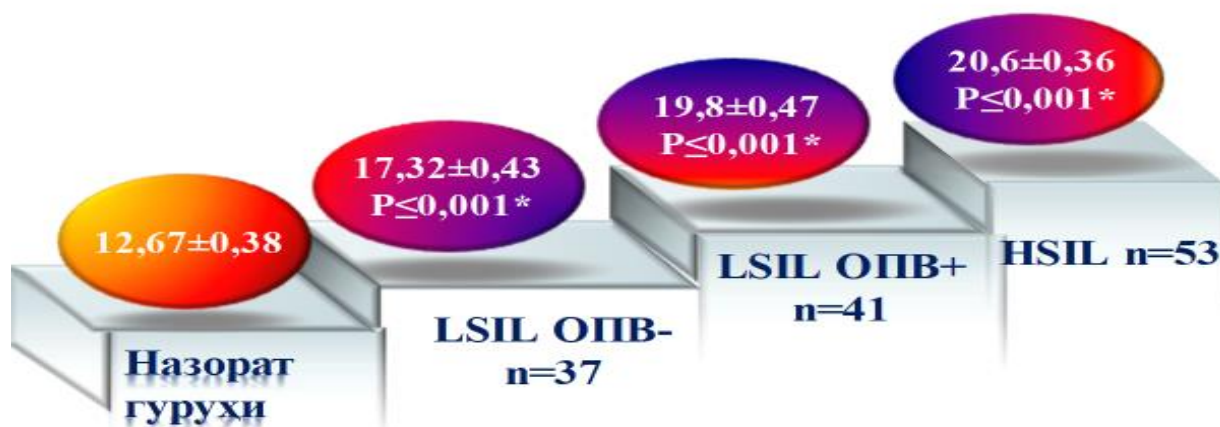
%. LSIL, ОПВ-мусбат микробиот таркиби мутлоқ нормоценоз мезонларининг кўрсаткичлардан унчалик фарқ қилмаган, 15 та (36,6%), шартли нормоценоз – 12 та (26,3%) текширилган беморларга мос келган. 14 (34,2%) беморларда микробиоценоз ҳолати дисбиоз мезонларига мос келган, шу жумладан ўртача дисбиоз – 9,8 %, оғир дисбиоз – 24,4%. LSIL, ОПВ-мусбат беморларда кин микробиоценознинг тузилиши 1-гурух кўрсаткичлардан сезиларли даражада фарқ қилмаган. HSIL беморлари орасида фақат ҳар 4 чи беморда нормоценоз аниқланган, шу жумладан мутлақ нормоценоз – 5 та (9,4%), шартли – 8та (15,1%) текширилган беморларда аниқланган. HSIL билан касалланган аёлларнинг кўпчилигида вагинал микробиотнинг ҳолати дисбиоз мезонларига жавоб берган. 3-гурухдаги беморларда дисбиозни аниқлаш частотаси шартли соғлом аёлларга (4-гурух), шунингдек, LSIL (1 ва 2-гурухлардаги) билан оғриган беморларга қараганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлган (4-жадвал).

4-жадвал

Бачадон бўйни касалликлари билан оғриган беморларда ва клиник жиҳатдан соғлом аёлларда кин микробиоценознинг тузилиши

№	Биоценознинг тури	1 гуруҳ LSIL ОПВ-	2 гуруҳ LSIL ОПВ+	3 гуруҳ HSIL	4 гуруҳ Назорат гурухи
1	Мутлоқ нормоценоз	14(37,8)	15(36,6)	5(9,4)	18(69,2)
2	Шартли нормоценоз	311(29,7)	12(26,3)	8(15,1)	7(26,9)
3	Ўртача дисбиоз	4(10,8)	4(9,8)	11(20,8)	1(3,8)
4	Оғир дисбиоз	8(21,6)	10(24,4)	29(54,7)	0(0)

Диссертациянинг «Бачадон бўйни рак олди касаллигининг ривожланишини скрининги ва хавф омилларини эрта прогнозлаш» деб номланган тўртинчи бобида ББРОК бўлган аёлларнинг проспектив таҳлил натижалари ўрганилган.



Изоҳ:

* ББ рак олди касалликлари гуруҳдаги ва назорат гуруҳидаги кўрсаткичлари орасидаги фарқнинг ишончлилик даражаси.

3-расм. Гомоцистеин микдорини солиштира ташҳисоти.

Гомоцистеиннинг аёллар организмида фолий кислота фаолиятини бошқарувчи биомаркер ҳисобланиб, референс қийматлари 5,6-13,56 мкмоль/л оралиғида ўзгарди, соғлом аёлларда эса бу ташхис белгиси ўртача $10,2 \pm 0,46$ ни ташкил қилган. Гомоцистеин миқдори LSIL ОПВ- бўлган аёллар гуруҳида ўртача қиймати $17,32 \pm 0,43$ мкмоль/л, LSIL ОПВ+ бўлган аёллар гуруҳида ўртача қиймати $19,8 \pm 0,47$ мкмоль/л ва HSIL бўлган аёллар гуруҳида ўртача қиймати $20,6 \pm 0,36$ мкмоль/л ни ташкил этган ($p \leq 0,001$) (3-расм).

Бачадон бўйни рақ олди хасталигининг яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларини ўрганиш натижалари 5-жадвалда кўрсатилган.

5-жадвал.

Текшириш гуруҳидаги аёлларда цитокинлар миқдори

№	Кўрсаткичлар M±m, пг/мл	Назорат гуруҳи	LSIL ОПВ-	LSIL ОПВ+	HSIL
1	IL-10	$13,2 \pm 0,2$	$15,7 \pm 0,36^{**}$	$26,1 \pm 0,33^{***}$	$31,5 \pm 0,71^{***}$
2	IL-4	$12,8 \pm 0,13$	$13,1 \pm 0,33^{\wedge}$	$21,4 \pm 0,39^{***}$	$26,1 \pm 0,32^{***}$
3	IL-6	$2,5 \pm 0,06$	$2,3 \pm 0,18^{\wedge}$	$2,3 \pm 0,12^{\wedge}$	$3,02 \pm 0,2^{**}$
4	TNF- α	$6,3 \pm 0,12$	$6,9 \pm 0,25^{*}$	$7,4 \pm 0,17^{**}$	$8,2 \pm 0,14^{**}$

Изоҳ: \wedge - $p > 0,05$; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; назорат гуруҳи билан солиштирилаётган гуруҳдаги беморларда кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончилиги

5-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, IL-10 концентрацияси назорат гуруҳидаги аёлларда ўртача концентрацияси $13,2 \pm 0,2$ пг/мл ни ташкил этган. IL-10 концентрацияси назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан ўртача концентрацияси LSIL ОПВ+ бўлган гуруҳда тахминан 2 баравар, HSIL бўлган гуруҳда 2,4 баравар ошганлиги аниқланган ($p < 0,001$).

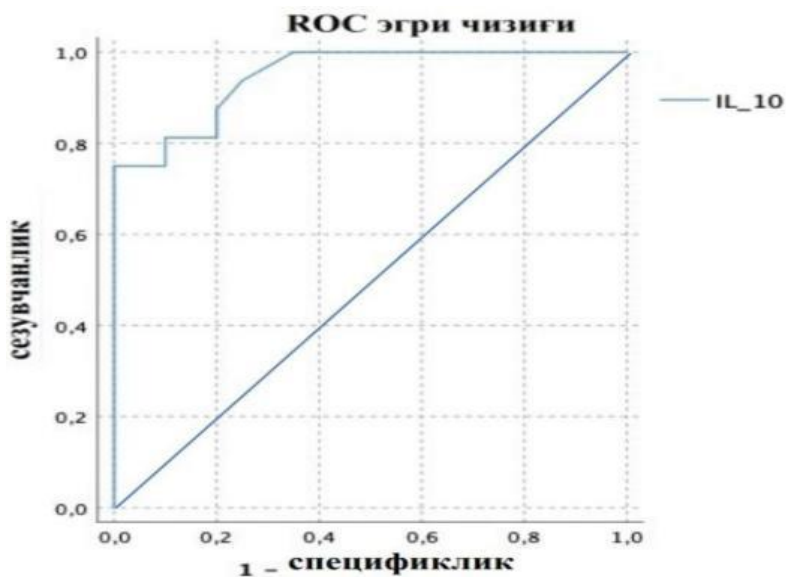
Бачадон бўйни рақ олди касаллиги билан хасталанган аёлларда IL-4 ўртача миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига LSIL ОПВ- бўлган аёллар гуруҳида статистикада аҳамиятли ўзгариш аниқланмаган ($p > 0,05$), LSIL ОПВ+ бўлган гуруҳда тахминан 1,7 баравар, HSIL бўлган гуруҳда 2 баравар ошганлиги аниқланган ($p < 0,001$).

Ўтказилган тадқиқотлардан олинган натижалар шуни кўрсатдики, IL-6 нинг қондаги концентрацияси LSIL ОПВ- ва LSIL ОПВ+ гуруҳлардаги аёлларда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ўзгариш аниқланмади ($p > 0,05$), HSIL бўлган гуруҳда 1,2 баравар ошганлиги аниқланган ($p < 0,01$).

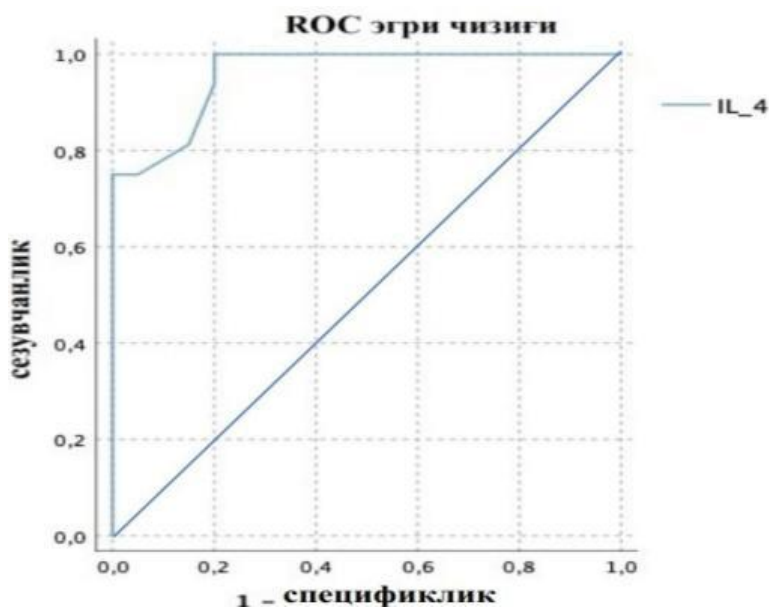
Ўсма некроз омили (TNF- α) LSIL ОПВ- бўлган аёллар гуруҳида ўртача концентрацияси $6,3 \pm 0,12$ пг/мл ни ташкил этган. TNF- α концентрацияси назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан ўртача концентрацияси LSIL ОПВ+ бўлган гуруҳда тахминан 1,2 баравар ($p < 0,01$), HSIL бўлган гуруҳда 1,3 баравар ошганлиги аниқланган ($p < 0,001$).

Гомоцистеин ва цитокинлар миқдори ББРОК ривожланишининг башоратчиси сифатида фойдаланиш имкониятини ўрганиш учун ROC (ROC

– Receiver operating characteristic curve) эгри чизиғи ёрдамида ROC тахлили ўтказилган.



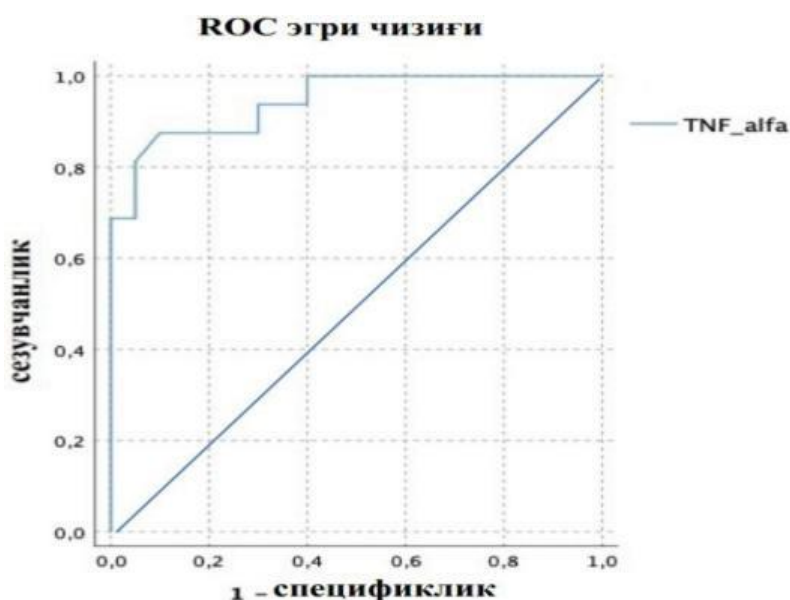
4-расм. CIN-I диагностикасида IL-10 даражасини ROC эгри чизиғи.



5-расм. CIN-I диагностикасида IL-4 даражасининг ROC эгри чизиғи.

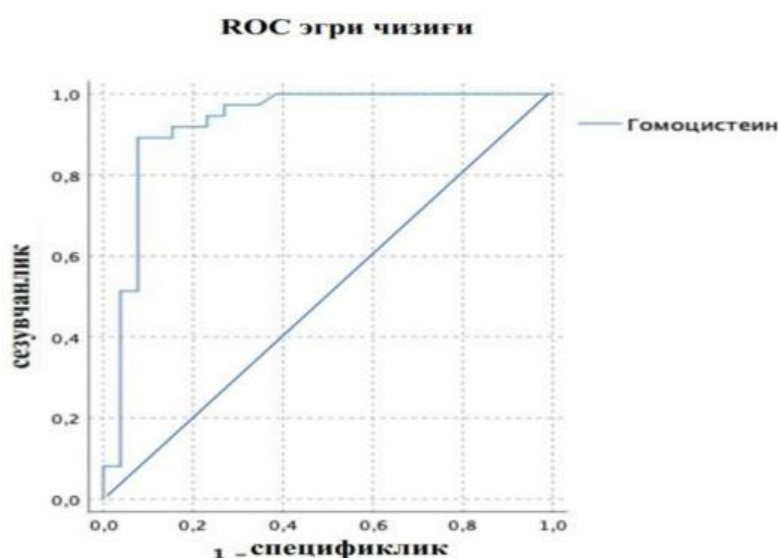
CIN-I диагностикасида цитокин профили кўрсаткичларини аниқлаш учун тестнинг сезирлиги ва ўзига хослиги ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш натижалари 4,5,6,7-расмларда келтирилган.

Ушбу AUC-ROC тадқиқотида (4-расм) эгри чизиқ остидаги майдон 0,948 ни ташкил этган. ROC эгри чизиғини тузишда ва эгри чизиқнинг координаталарини таҳлил қилганда CIN-I учун диагностик аҳамияти, сезувчанлик 87,5% ва ўзига хослик 80,0% бўлганда IL-10 \geq 14,0 эканлиги аниқланган. AUC-ROC (5-расм) эгри чизиқ остидаги майдон 0,959 ни ташкил этган. ROC эгри чизиғини таҳлил қилганда CIN-I учун диагностик аҳамияти, сезувчанлик 81,3% ва ўзига хослик 85,0% бўлганда IL-4 \geq 11,75 эканлиги кузатилган.



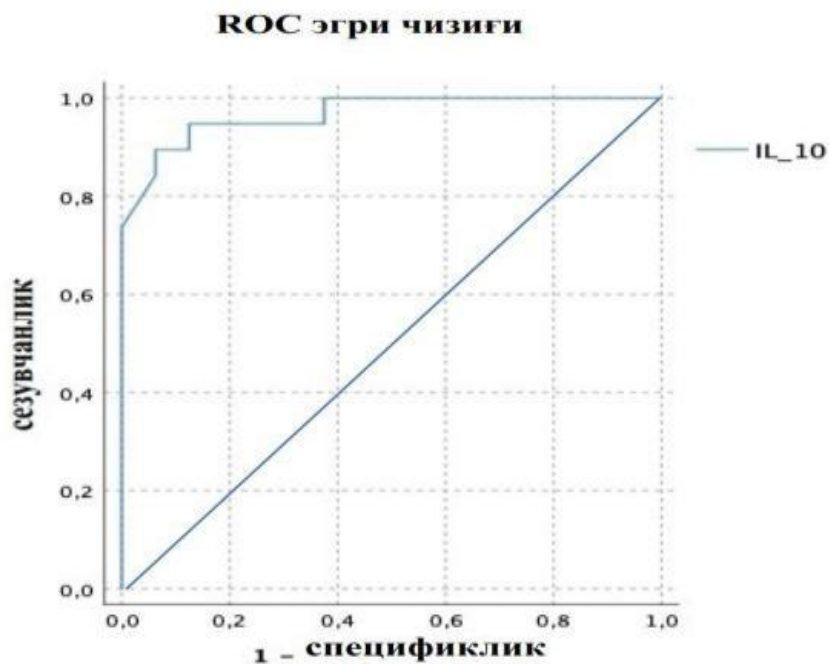
6-Расм. CIN-I диагностикасида TNF- α даражасининг ROC эгри чизиғи.

TNF-alfa қиймати AUC-ROC тадқиқотида (6-расм) эгри чизиқ остидаги майдон 0,875 ни ташкил қилади, бу эса диагностика усулининг жуда юқори диагностик самарадорлигини кўрсатади. ROC эгри чизиғини тузиш ва эгри чизиқнинг координаталарини таҳлил қилишда TNF-alfa қиймати CIN-I учун диагностик аҳамияти, сезгирлиги 87,5% ва ўзига хослиги 90,0% бўлганда TNF-alfa $\geq 5,75$ эканлиги аниқланди.



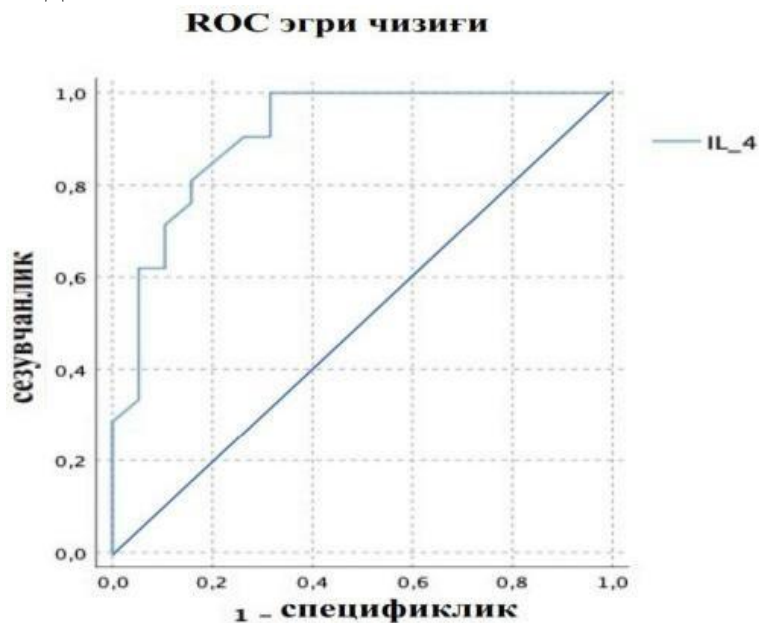
7-расм. CIN-I диагностикасида гомоцистеин даражасининг ROC эгри чизиғи. (AUC=0,927)

CIN-I гомоцистеин кўрсаткичининг AUC-ROC (7-расм) эгри чизиқ остидаги майдон 0,927 ни ташкил этади, бу эса ушбу диагностика усулининг жуда юқори диагностика самарадорлигини кўрсатади. ROC эгри чизиғини тузиш ва эгри чизиқнинг координаталарини таҳлил қилишда CIN-I гомоцистеин кўрсаткичининг диагностик аҳамияти, сезувчанлик 89,2% ва ўзига хослик 92,3% гомоцистеин $\geq 12,5$ эканлиги аниқланди.



8-расм. CIN-II диагностикасида IL-10 даражасининг ROC эгри чизиғи.

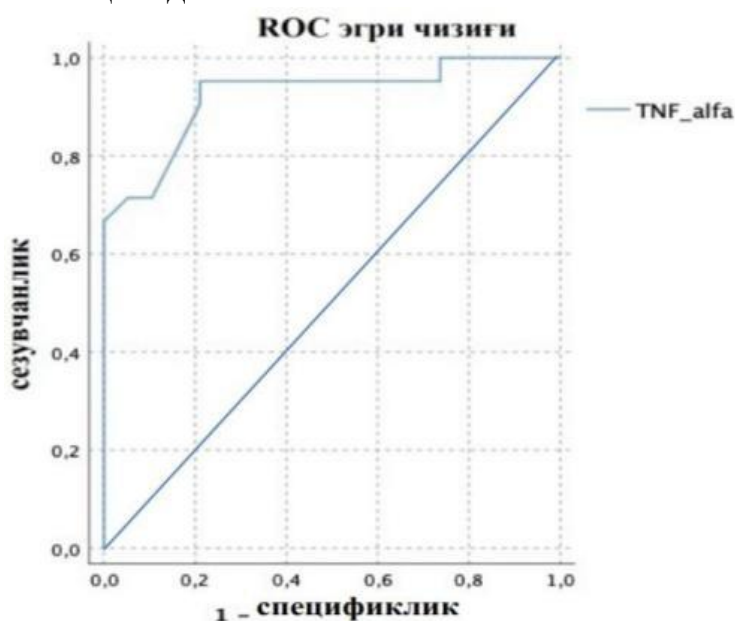
8-расмда кўрсатилган AUC-ROC эгри чизиқ остидаги майдон 0,967 ни ташкил этади, бу эса ушбу диагностика усулининг жуда юқори диагностик самарадорлигини кўрсатади. ROC эгри чизиғини тузиш ва эгри чизиқнинг координаталарини таҳлил қилишда IL-10 кўрсаткичининг CIN-II диагностик аҳамияти, сезувчанлик 94,7% ва ўзига хослик 87,5% бўлганида $IL-10 \geq 17,4$ эканлиги аниқланди.



9-расм. CIN-II диагностикасида IL-4 даражасининг ROC эгри чизиғи.

AUC-ROC (9-расм) эгри чизиқ остидаги майдон 0,967 ни ташкил этади, бу эса ушбу диагностика усулининг жуда юқори диагностик самарадорлигини кўрсатади. ROC эгри чизиғини тузиш ва эгри чизиқнинг координаталарини таҳлил қилишда IL-4 кўрсаткичининг CIN-II учун

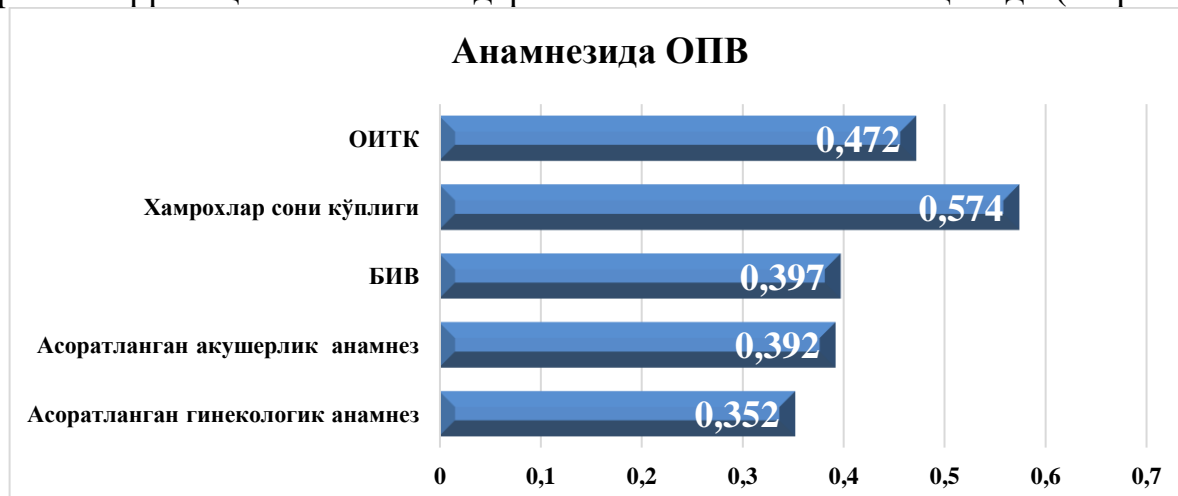
диагностик аҳамияти, сезувчанлик 89,5% ва ўзига хослик 81,2% бўлганда $IL-4 \geq 14,35$ эканлиги аниқланди.



10-расм. CIN-II диагностикасида TNF- α даражасининг ROC эгри чизиғи. (AUC=0,924)

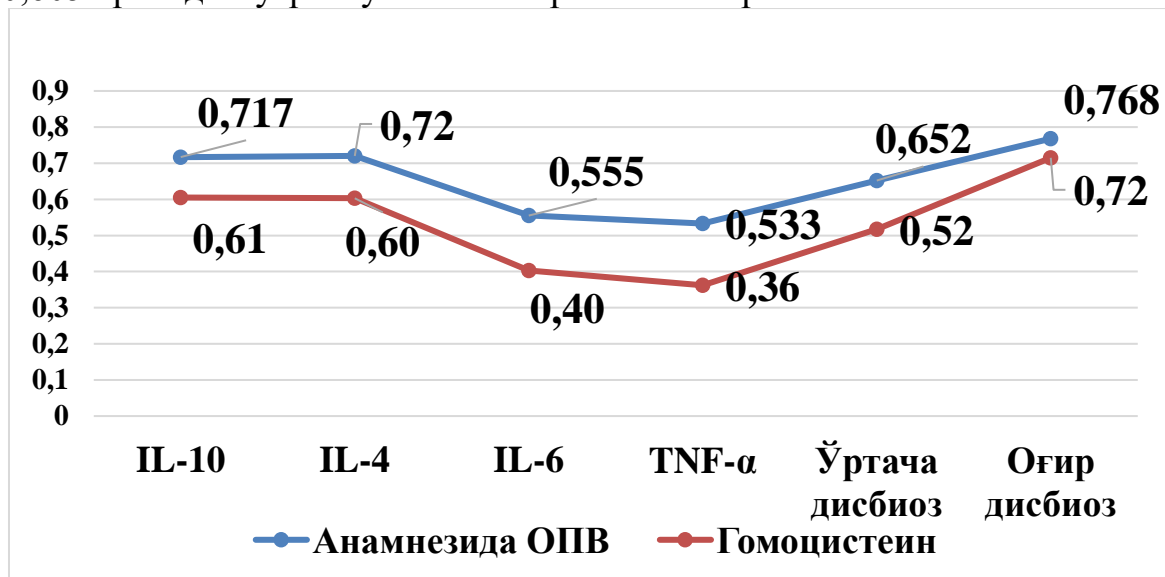
CIN-II диагностикасида TNF- α даражасининг ROC эгри чизиғи остидаги майдон 0,924 ни ташкил этади, бу эса ушбу усулнинг жуда юқори диагностик самарадорлигини кўрсатади (10-расм). ROC эгри чизиғини тузишда ва эгри чизиқнинг координаталарини таҳлил қилишда TNF- α кўрсаткичининг CIN-II учун диагностик аҳамияти, сезгирлиги 84,2% ва ўзига хослиги 81,2% бўлганда TNF- $\alpha \geq 7,85$ эканлиги аниқланди.

CIN билан касалланган аёлларда анамнезида ОПВ клиник анамнестик текшириш усуллари ўзаро таққосланганда анамнезида ОПВ бўлган аёлларда, асоратланган гинекологик анамнез ($r=0,352$), ҳамроҳлар сони кўплиги ($r=0,574$), ОИТК ($r=0,472$), асоратланган акушерлик анамнез ($r=0,392$), тўғри ўртача корреляцион боғланиш даражасига эга эканлиги аниқланди (11-расм).



11-расм. ББРОК билан хасталанган аёлларнинг клиник - анамнестик ва лаборатор корреляцион боғлиқлик даражалари.

ББРОК билан хасталанган аёлларда қондаги цитокинлар ва биокимёвий кўрсаткичлар ўртасидаги корелляцияон боғлиқлик натижалари ўрганилганда, бунда анамнезида ОПВ ва ИЛ-10 ўртасида $r=0,717$, гомоцистеин ва ИЛ-10 $r=0,605$ орасида тўғри муносабат борлиги келтирилган.



12-расм. ББРОК билан хасталанган аёлларнинг клиник - анамнестик ва лаборатор корелляцияон боғлиқлик даражалари.

Қондаги ИЛ-4 анамнезида ОПВ билан ўзаро корелляцияон боғлиқлиги ўрганилганда $r = 0,720$ ва гомоцистеин $r = 0,603$ билан тўғри муносабати ўрнатилган. Демак, ОПВ аниқланиши ва гомоцистеин миқдори ошиши қонда ИЛ-4 даражасининг ошиши билан ҳамроҳ бўлади, бу тизимли яллиғланишнинг кўрсаткичи бўлиб ҳисобланади (12-расм).

Корелляцияон ўзаро боғлиқликларни таҳлил қилиш жараёнида ИЛ-6 нинг ОПВ $r=0,555$ ва гомоцистеин $r=0,403$ билан ўртача тўғри муносабати аниқланган. ИЛ-6 ва ўрганилаётган кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилиш, аёлларда ББРОК билан хасталанган аёлларда ОПВ нинг аниқланиши ҳамда гомоцистеин миқдорининг ошиши яллиғланиш касалликлари фонида ўсма метастазланишининг юқори хавфи кўрсаткичи бўлиб ҳисобланиши ҳақидаги хулосага келишга имкон беради. Бундай ҳолатда, сезиларли тўғри муносабатларнинг мавжудлиги аёлларда кичик чаноқ аъзоларининг онкологик касалликларининг кечишига ҳамроҳ касалликларнинг таъсирини кўрсатади.

Тадқиқотда қондаги TNF-α ва ОПВ ўртасида ўртача тўғри муносабатлар ўрнатилди- $r=0,533$. Бунда, гомоцистеинлар ҳам - $r = 0,362$ ва кучсиз тўғри муносабатларга эга. Гомоцистеин ва TNF-α ўртасидаги корелляцияон анализнинг натижаси экспериментал гуруҳ аёлларида ўсмага қарши иммунитет компонентларининг фаоллашувини кўрсатади.

ББРОК билан хасталанган аёлларни ўртача дисбиоз билан ОПВ ва гомоцистеин билан тўғри ўртача муносабатга эга, $r = 0,652$ ва $0,517$. Таҳлил давомида шунингдек, оғир дисбиоз ва ОПВ ($r=0,768$), оғир дисбиоз ва

гомоцистеин ($r=0,715$) ўртасида тўғри кучли муносабат мавжудлиги аниқланди.

Шундай қилиб, ушбу лаборатор ва клиник-анамнестик маълумотларига таяниб, ББРОК ни эрта ташҳислаш ва скрининг қилишда таҳлил натижаларининг прогнозлашда ўрни юқори даражада эканлиги исботланди.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида клиник, иммунологик ва лаборатор кўрсаткичлар маълумотларига асосланиб бачадон бўйни рак олди касаллигини хавфини башоратлаш шкаласи ишлаб чиқилган:

6-жадвал

Бачадон бўйни рак олди касаллигини хавфини башоратлаш шкаласи

Кўрсаткич		Балл	
Ҳамроҳлар сони кўплиги	1	1	
	≥ 2	2	
Бачадон ичи воситаси	Йўқ	1	
	Ҳа	2	
ОИТК	Йўқ	1	
	Бор	2	
Анамнезида бола ташлаш, ривожланмаган ҳомиладорлик, ҳомила нуқсонлари	Йўқ	1	
	Бор	2	
ОПВ	Манфий	1	
	Мусбат	2	
Гомоцистеин	13,56 ng/ml гача	0	
	13,57-20,5 ng/ml гача	1	
	$\geq 20,6$ ва ундан юқори	2	
Интерлейкин	IL 10	13,2 ng/ml гача	0
		13,3-26 ng/ml гача	1
		26,2 ng/ml ва ундан юқори	2
	IL 4	12,8 ng/ml гача	0
		12,9-21,1	1
		21,2 ng/ml ва ундан юқори	2
	IL 6	2,5 ng/ml гача	0
		2,5-2,9 ng/ml гача	1
		3,0 ng/ml ва ундан юқори	2
	TNF- α	6,3 ng/ml гача	0
		6,4-7,8 ng/ml гача	1
		7,9 ng/ml ва ундан юқори	2
Фемофлор	Мутлоқ нормоценоз, Шартли нормоценоз	0	
	Ўргача дисбиоз	1	
	Оғир дисбиоз	2	

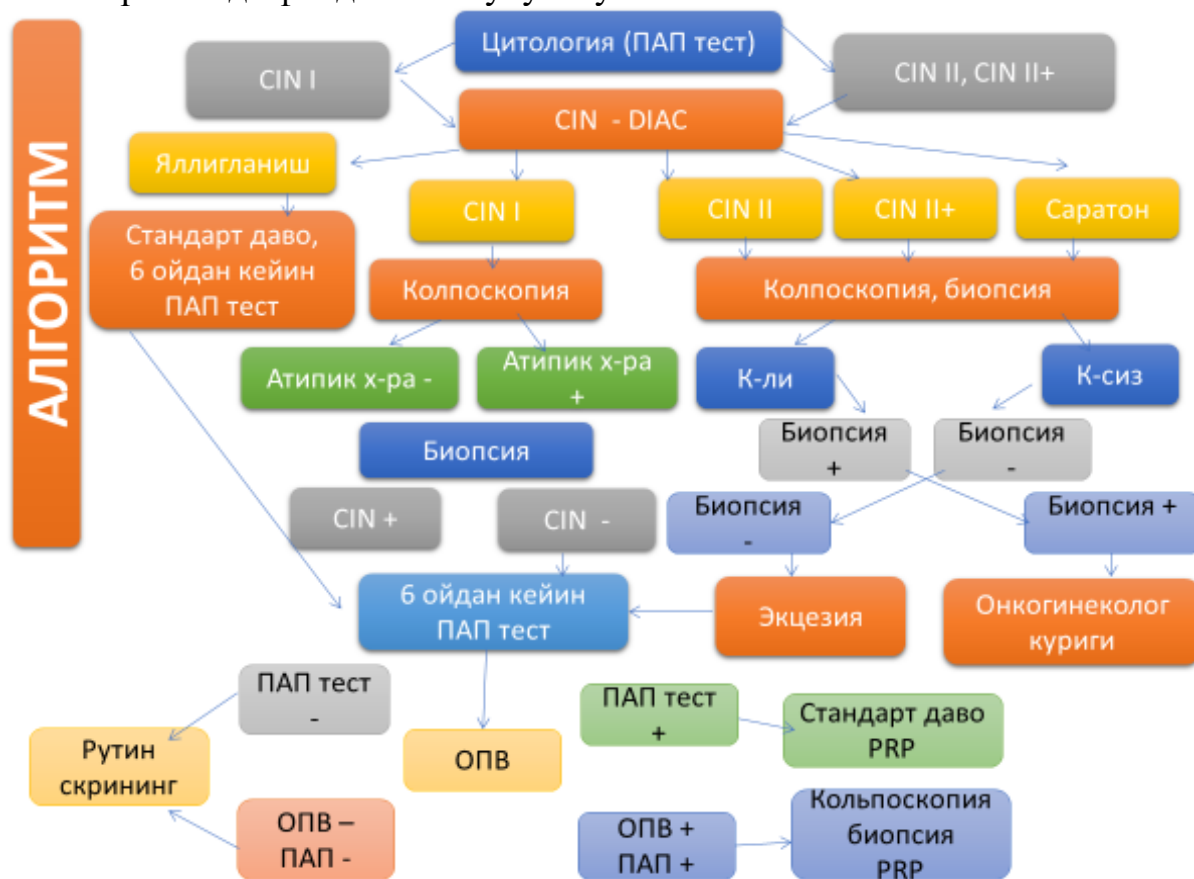
Шу билан бирга, максимал балл 22 ни ташкил этган (6-жадвал). Бачадон бўйни рак олди касаллигини ривожланиши хавфини аниқлаш учун балларнинг градацияси 3 даражага бўлинган:

5 баллгача-ҳеч қандай хавф йўқ.

6 баллдан 11 баллгача-бачадон бўйни рак олди касаллигини ривожланишининг ўртача хавфи.

12 балл ва ундан юқори-бачадон бўйни рак олди касаллигини ривожланишининг юқори хавфи.

Ушбу шкала акушер гинекологлар томонидан бачадон бўйни рак олди хасталиги бўлган беморларни олиб бориш учун ишлаб чиқилган алгоритм билан биргаликда фойдаланиш учун мўлжалланган.



ХУЛОСА

«Бачадон бўйни рак олди касалликларини эрта ташхислаш, олдини олишнинг янги тенденция ва имкониятлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида куйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Турли ёшдаги аёлларнинг бачадон бўйни касалликлари тарқалганлиги даражасини баҳолашда 170 нафар аёлда (ретроспектив гуруҳ) бачадон бўйни касалликлари билан хасталанган аёлларнинг 31,2 % ини 26-30 ёшни ташкил қилди. Касалликлар орасида энг катта фоизини 27,6% цервицитлар ташкил қилиб, уларнинг анамнезида ошқозон ичак касалликлари ва ҳомила нуқсон бола ташлашлар билан боғлиқлиги аниқланди. Амбулатор карталарни ўрганишлар натижасида лейкоплакия ва эктопиялар 36 ёш ва ундан юқори бўлган аёлларда 26,9 % ва 24,4% учради.

2. ОПВ - манфий аёлларда бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияларининг ривожланиши вагинал микробиоценознинг бузилиши ҳам анаэроб, ҳам аралаш аэроб-анаэроб дисбиоз 5,4 % учради. ОПВ мусбат

билан боғлиқ бўлган цервикал неоплазиялари облигат анаэроблар орасида *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Atopobium vaginae* ва *Mobiluncus spp.* қинда оғир дисбиотик жараён 54,7 % ошишига олиб келди.

3. Олинган маълумотлар ROC эгри чизиги асосида ўрганилганда IL-10 кўрсаткичи CIN-I учун диагностик аҳамияти, сезувчанлик 87,5% ва спецификлик 80,0% бўлганда IL-10 \geq 14,0 юқори аҳамиятлиги аниқланди (AUC=0,948). IL-4 кўрсаткичи эса CIN-II учун диагностик аҳамияти, сезувчанлик 89,5% ва ўзига хослик 81,2% бўлганда IL-4 \geq 14,35 юқорилиги аниқланди (AUC=0,967). TNF- α қиймати CIN-I учун диагностик аҳамияти, энг юқори сезгирлиги 87,5% ва ўзига хослиги 90,0% бўлганда TNF- α \geq 5,75 эканлиги аниқланди (AUC=0,875), Гомоцистеиннинг концентрацияси \geq 22,25 ошиши эктопиянинг юқори хавфни кўрсатди (сезувчанлик 83,0% ва ўзига хослик 73,2%).

4. Иммуно - биокимёвий маркерлар, анамнестик белгилар (ҳомила нуқсони, ҳомилани ўз-ўзидан тушиши, ошқозон ичак касалликлари) ва ЦИН оғирлик даражалари орасида ўзаро тўғри ўртача боғлиқлик аниқланди. Цитокинлардан IL-4, IL-10 ошиши анамнезида ОПВ билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги ўрганилганда тўғри юқори, ўртача дисбиоз билан ОПВ ва гомоцистеин билан тўғри ўртача, оғир дисбиоз билан ОПВ ва гомоцистеин ўртасида тўғри юқори муносабат мавжудлиги иммунтанқислик ва фолат етишмовчиликдан далолат берди.

5. Бачадон бўйни рақ олди касалликларини эрта ташхислаш бўйича ишлаб чиқилган шкала, Электрон дастур ва алгоритм, бошланғич бўғин ва хусусий тармоқлардаги амалиётчи-шифокорлар учун ташхислаш, профилактика ва тўғри маршрутизация, касалликни ўз вақтида коррекциялаш муддатларини қисқартириш имконини беради.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВАНИИ НАУЧНОГО
СОВЕТА DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02. ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

НАВРУЗОВА НИЛУФАР ОРЗИЖОНОВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕДРАКОВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ**

14.00.01-Акушерство и гинекология

14.00.25 – Клиническая лаборатория и функциональная диагностика

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

БУХАРА – 2024

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан №В2020.4.PhD/Tib1472

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте

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

Научные руководители:

Ихтиярова Гульчехра Акмаловна
доктор медицинских наук (DSc), профессор

Мунинова Нигора Хайритдиновна
доктор медицинских наук (DSc), доцент

Официальные оппоненты:

Хамдамова Мухайёхон Тухтасиновна
доктор медицинских наук (DSc), доцент

Мухамедова Нурхан Халимовна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «15» ноябрь, 2024 года в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2022.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте. Адрес: 200007, Бухара, улица Гиждуванская, дом 23. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44). e-mail: info@bsmi.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 99). Адрес: 200007, Бухара, улица Гиждуванская, дом 23. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44). e-mail: info@bsmi.uz.

Автореферат диссертации разослан «2» ноябрь, 2024 года.

(реестр протокола рассылки № от « » 2024 года.)

Д.Т. Холджиёва

Председатель разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук (DSc), профессор

Н.Ш. Ахмедова

Ученый секретарь разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинский наук (DSc), доцент

К.Ж. Болтаев

Заместитель председателя научного семинара при разовым Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинский наук (DSc), доцент



ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и необходимость темы диссертации. Вирус папилломы человека является ведущей причиной предраковых заболеваний шейки матки среди женщин репродуктивного возраста во всем мире, а уровень смертности от заболевания и его осложнений составляет 75%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...рак шейки матки является вторым по распространенности онкологическим заболеванием, поражающим женщин...» ежегодно у 1 из 500 000 пациенток диагностируется рак шейки матки¹. Этот показатель соответствует 15-25 новым случаям на 100 000 населения в развитых странах. В результате этого заболевания ежегодно умирают 270 тысяч женщин. Проблемы скрининга и профилактики предраковых заболеваний шейки матки -заболеваний считаются актуальными, и это положение подтверждается совершенствованием лабораторных алгоритмов на основе анализа биохимических и иммуноферментных маркеров. Эпидемиологические источники показали, что заболеваемость раком шейки матки у женщин увеличивается, профилактика данной ситуации и скрининг заболевания является одной из актуальных проблем, стоящих сегодня перед врачами-гинекологами.

По оценкам, к 2050 году во всем мире рак шейки матки будет диагностироваться примерно у одного миллиона женщин ежегодно. В развитых странах смертность от этого заболевания составляет 80%. В большинстве стран рост заболеваемости раком шейки матки наблюдается и у женщин до 30 лет. Данный показатель заболеваемости регистрируется среди женщин в возрасте 65-69 лет и составляет 68,7 случая на 100 000 женщин. В 20-25% случаев заболевание диагностируют в репродуктивном возрасте, у 5% женщин до 40 лет. Актуальность проблемы выбора безопасного метода лечения опухолей шейки матки, ассоциированных с различными вирусами, связана не только с высокой частотой в структуре гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста, но и со вкладом этой патологии в снижение возможность репродуктивной функции.

Коренное обновление системы здравоохранения в нашей стране с уделением особого внимания ранней диагностике заболеваний и уменьшению их осложнений является одной из актуальных задач медицины на сегодняшний день. Несмотря на выявление факторов риска, вызывающих рак у женщин, раннюю диагностику с помощью современных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, установлено, что заболеваемость раком шейки матки за последнее десятилетие увеличилась на 12%. Для выявления и профилактики различных инфекционных и ВПЧ заболеваний на первичном звене необходимо организовать филиалы скрининговых центров и периодически проводить массовый ранний скрининг женщин репродуктивного возраста.

¹ Доклад Всемирной организации здравоохранения, 2022. www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer

В Узбекистане проводятся комплексные реформы в области развития медицинской сферы, социальной защиты населения, адаптации системы здравоохранения к требованиям мировых стандартов, в частности, раннего выявления заболеваний шейки матки у женщин, совершенствования методов профилактики. Вместе с тем для улучшения оказываемой диагностико-профилактической помощи требуются научно-обоснованные результаты по оптимизацию скрининга предраковых и раковых заболеваний шейки матки. В стратегию развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы по семи приоритетным направлениям включены задачи по повышению качества оказания населению квалифицированных медицинских услуг². Реализация данных задач, в том числе, улучшение результатов лечения и профилактики раковых заболеваний шейки матки путём нового инновационного подхода к ранней диагностике и прогнозированию является одним из актуальных направлений.

Постановление Президента Республики Узбекистан УП-№6110 от 12.11.2020 г. «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», Постановление РП-№ 4891 от 12.11.2020 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности профилактических медицинских мероприятий», Постановление РП -№216 от 25.04.2022 «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 гг.» Постановление РП-№5130 от 27.05.2022 г. «О дальнейшем совершенствовании системы гематологического и онкологического обслуживания населения», а также другие нормативные документы, принятые в данной сфере, способствуют решению поставленных задач.

Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В странах Европы и Центральной Азии проводится ряд научных исследований, направленных на оптимизацию методов профилактики предраковое заболевание шейки матки. Вопрос о единой терминологии и общей классификации патологии шейки матки, влагалища и вульвы у женщин детородного возраста не решен международным медицинским сообществом. Актуальность проблемы безопасных заболеваний шейки матки усугубляется ее «омоложением» (Гумилевский Б.Ю. 2019).

Современные исследования указывают на то, что высокоонкогенный тип вируса папилломы человека является несомненным этиопатогенетическим фактором риска появления атипичных клеток в слизистой оболочке шейки матки (Савелева Г.М.,2017). Генетические факторы или факторы образа жизни могут играть важную роль в персистенции вирус папилломы человека

² Указ Президента РУз от 28.01.2022 г. № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы». Сборник законодательных актов

при злокачественных новообразованиях шейки матки. Формирование и развитие дисплазии связано не только с вирус папилломы человека, но и с метаболическими заболеваниями, в частности, примером тому является нарушение фолатного цикла (Жирова Н. В., 2017).

Большинство исследований посвящено изучению роли вируса папилломы человека в предраковых патологических процессах шейки матки, а также в развитии и прогрессировании рака (Роик Э.Е., 2019; Зуева Т.П., 2021).

Ученые нашей страны изучают проблемы диагностики рака шейки матки и предраковых заболеваний у женщин, в частности, по данным Рахмановой Ж.А. (2019), заболеваемость раком шейки матки в мире составляет 7,6 на 100 000 женщин. Самый низкий показатель был зафиксирован в 2011 году – 5,4 на 100 000 женщин, а самый высокий – в 2009 и 2018 годах – 8,5 на 100 000 женщин. Эти данные подтверждают необходимость своевременного выявления и необходимость снижения факторов риска возникновения патологии шейки матки у женщин всех возрастов. Патогенез ЦИН, место папилломовирусной инфекции, исследования отечественных ученых, посвященные скринингу доброкачественных опухолей шейки матки и предраковых заболеваний в популяции узбекских женщин, не остались без внимания (Каландарова А.И., 2021; Каттаходжаева М.Х., 2020; Солиева Р.Б., 2022; Мамадалиева Г.И., 2022; Каршиева Э.Э., 2023). Проведены научные исследования по эффективной диагностике различных акушерско-гинекологических патологий у женщин, однако при раке шейки матки у женщин методы диагностики заболеваний не имеют патогенетической основы.

Стоит отметить, что, несмотря на большое количество научных исследований по данной проблеме, в литературе отсутствуют сведения о скрининге и ранней диагностике безопасных заболеваний шейки матки у женщин. Вышеперечисленные вопросы, высокая частота развития патологии шейки матки, особенности течения заболевания требуют детального изучения данной проблемы и обосновывают актуальность темы данной диссертации.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР Бухарского государственного медицинского института в рамках направления «Раннее выявление, диагностика и разработка новых методов лечения и профилактики патологических факторов, влияющих на здоровье населения Бухарского района в период после COVID-19 (2022-2026)».

Цель исследования. Совершенствование методов дифференцированной диагностики и профилактики предраковых заболеваний шейки матки на основе клинико-анамнестических, инструментальных и иммуно-биохимических маркеров.

Задачи исследования:

оценить степень распространенности заболевания шейки матки у женщин различного возраста (ретроспективная группа);

сравнить анализы гинекологического, соматического статуса и дисбиоза влагалища у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) высокого риска при положительном и отрицательном ВПЧ;

оценить специфичность и чувствительность биохимических, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у женщин с заболеваниями шейки матки высокого риска с использованием ROC-анализа. и дифференцировать клинико-биохимических, инструментальных и иммунологических маркеров;

оптимизировать алгоритм маршрутизации диагностики и ранней профилактики у женщин группы риска предраковых заболеваний шейки матки на основе результатов исследований.

Объект исследования. Обследовано 131 женщин с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией шейки матки и 26 практически здоровых женщин из Бухарского филиала Республиканского центра научно-исследовательской медицины онкологии, радиологии и стандартной диагностики г. Бухары в течение 2019-2022гг.

Предметом исследования были сыворотки крови, мазки из влагалища и шейки матки от больных и практически здоровых женщин с целью постановки диагноза патологии шейки матки на основании научных исследований.

Методы исследования. Для выполнения поставленных задач провели общеклинические, рН-метрические, цитологические (ПАП-тест), кольпоскопические, биохимические (гомоцистеин), ПЦР (онкотипы вируса папилломы человека, фемофлор-16), ИФТ (TORCH) "CIN-DIAG" экспресс-тест качества, а также использовали иммунологические (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α) и статистические методы исследования и анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

У большинство женщин с CIN и ВПЧ была выявлена в анамнезе частые выкидыши, заболевание ЖКТ и ВПЧ-инфекция, с выявлением глубоких изменений в виде условного или выраженного анаэробного дисбиоза. В микробиоценозе влагалища, было доказано снижение содержания непатогенных микроорганизмов *Lactobacillus spp.* и увеличение условно-патогенной микрофлоры *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp.* и уреоплазмы у женщин с ВПЧ;

доказано, что ВПЧ -положительная неоплазия шейки матки с генитальным герпесом и увеличением облигатных анаэробов сопровождается развитием выраженных дисбиотических процессов при HSIL по сравнению с LSIL;

доказаны специфичность, чувствительность и корреляция прогностических маркеров (гипергомоцистеинемия, повышение IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α) на основе ROC-анализа, специфического прогностического метода выбора плана ранней диагностики CIN;

на основании проведенных исследований и данных клинико-иммунологических и лабораторных показателей оптимизированы шкала прогнозирования раннего риска предрака шейки матки, алгоритм профилактики и поэтапной диагностики.

Практические результаты исследования:

указано, что у женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки следует комплексно проводить кольпоскопию, цитологическое и гистологическое исследования для постановки точного диагноза и выявления атипичных проявлений;

с целью оценки эффективности первичной диагностики при массовом скрининге обоснована целесообразность и эффективность использования экспресс-теста качества «ЦИН-ДИАГ» в сочетании с традиционными методами диагностики плоскоклеточной интраэпителиальной дисплазии шейки матки;

при длительном течении болезни необходимо проверить состояние иммуноцитокриновой системы организма;

оценено влияние факторов риска на уровень внутриэпителиального плоскоклеточного поражения шейки матки и разработан алгоритм ЭХМ-программ основанных на новых подходах к диагностике заболевания.

Достоверность результатов исследования. Была подтверждена современными взаимодополняющими клиническими, цитологическими, кольпоскопическими, биохимическими, ПЦР, экспресс-тестом «ЦИН-ДИАГ» и иммунологическими методами, применяемыми в научных исследованиях, и достаточным количеством пациентов, обработанных статистическими методами, а также исследования, основанные на подтверждении результатов международными и местными данными, сделанные выводы и полученные результаты объясняются подтверждением уполномоченных структур.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в точности и чувствительности качественного экспресс-теста «ЦИН-ДИАГ» в диагностике плоскоклеточной интраэпителиальной дисплазии шейки матки в сочетании с цитологическим методом, расширенной кольпоскопией, микрофлорой влагалища и эффективным диагностика нарушений в иммунной и цитокриновой системах с целью оценки эффективности первичной диагностики заболеваний шейки матки у женщин, что объясняется тем, что в результате исследования определены и проанализированы наиболее распространенные и важные факторы риска особенностей, клинико-анамнестических и лабораторных исследований, влияния факторов риска на уровень плоскоклеточной интраэпителиальной дисплазии шейки матки.

Практическая значимость исследования заключается в том, что внедрение метода диагностики плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки объясняется быстротой проведения и эффективностью диагностики у больных с плоскоклеточной интраэпителиальной дисплазией шейки матки, снижением денежных затрат. .

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по совершенствованию диагностики предраковых заболеваний шейки матки у женщин:

Получено заключение Минздрава № 06/75 от 25 сентября 2024 года о внедрении научной новинки по теме «Способ совершенствования

дифференциальной диагностики предраковых заболеваний шейки матки» в другие учреждения здравоохранения.

Раннее выявление и своевременная диагностика глубоких нарушений микробиоты влагалища у женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки на основе микробиологических показателей является основой для снижения рака шейки матки. Социальная эффективность научных инноваций: в случае раннего выявления глубоких нарушений микробиоты влагалища достигается сокращение расходов, связанных с этим заболеванием. Экономическая эффективность научной инновации была профинансирована на 333 000 сумов за счет 1 пациентки. Заключение: раннее выявление глубоких нарушений микробиоты влагалища у женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки сыграло важную роль в разработке эффективных лечебных мероприятий.

Полученные научные результаты по совершенствованию методики патогенетического обоснования ранней диагностики предраковых заболеваний шейки матки применяются в практическом здравоохранении, в том числе в Навоийском и Бухарском областных филиалах Республиканского специализированного научно-прикладного медицинского центра охраны здоровья матери и ребенка, а также внедрены в клиническую практику Бухарского городского родильного комплекса и Бухарского районного медицинского комплекса. Настоящее научное исследование направлено на совершенствование методов раннего выявления факторов риска развития предраковых заболеваний шейки матки у женщин. Результаты исследования позволяют на ранней стадии диагностировать предраковые заболевания шейки матки у женщин и разработать профилактические методы, предотвращающие развитие заболеваний рака шейки матки.

Абробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 5, в том числе 2 международной и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 24 научных работы, из них 8 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК РУз, в том числе 7 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и необходимость проведенных исследований, описываются цель и задачи, объект и предмет исследований, показывается их соответствие приоритетным направлениям развития науки и техники республики, констатируется новизна и практические результаты исследований, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, представляются

результаты исследований, представлены внедрение, опубликованные работы и информация о структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные взгляды на проблему предраковых заболеваний шейки матки (обзор литературы)**» описаны результаты исследований по теме, анализ зарубежной и отечественной литературы, современные научные исследования патогенеза, распространения, этиологии, тщательно анализируется интраэпителиальная неоплазия шейки матки, ее развитие и значение диагностических факторов.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями**» проведены общеклинические, инструментальные, рН-метрия, кольпоскопические, цитологические (ПАП-тест), биохимические (гомоцистеин) полимеразная цепная реакция (Описаны TORCh-инфекция, онкотипы вируса папилломы человека, фемафлор-16), экспресс-тест качества «CIN-DIAG», иммунологические и статистические методы исследования.

Работа с пациентками проводилась на основании протокола Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Стандарты диагностики и лечения гинекологических заболеваний в лечебно-профилактических учреждениях системы здравоохранения Республики Узбекистан МЗО РУз, 2017 г.).

Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе работы было проведено ретроспективное исследование с целью определения значимости качества фактора риска развития рака шейки матки, который может привести к опасным для жизни осложнениям предраковых заболеваний шейки матки.

Второй этап исследования проводился с 2019 по 2022 год, при этом методом проспективного исследования была обследованы 131 женщин, которые были разделены на 3 группы: в первую основную группу вошли 37 женщин с LSIL - вирус папилломы человека (ВПЧ), во вторую основную группу вошли 41 женщин с LSIL + вирус папилломы человека и в третьей основной группе обследовано 53 женщины с вирус папилломы человека+HSIL.

Контрольную группу составили 26 относительно здоровых женщин.

Критериями включения в исследование явились репродуктивный возраст, гистологическое заключение слабая или умеренная дисплазия многослойного плоского эпителия слизистой оболочки шейки матки.

Критериями исключения из исследования явились: половая жизнь менее 3х лет, беременность, лактация, послеродовой период, менопауза, женщины, принимающие оральную контрацепцию или менопаузальную гормональную терапию.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе Microsoft Excel 2010 по общепринятым методам вариационной статистики после проверки ряда данных нормальности распределения. Путем расчета среднего арифметического значения ($M \pm m$) и стандартной ошибки проведено количественное описание величин с нормальным распределением. Статистическую значимость показателей, полученных в результате сравнения средних значений, определяли с помощью критерия Стьюдента (t),

рассчитывая вероятность ошибки (p) и равенство основных дисперсий (F - критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимались значения с уровнем достоверности $p < 0,05$.

Чтобы свести к минимуму риск ошибки, использовались логистическая регрессия, коэффициенты регрессии, отношения шансов и 95% доверительные интервалы для отношений шансов для каждого показателя.

В третьей главе диссертации «**Результаты лабораторных и инструментальных исследований предраковых заболеваний шейки матки**» оценивались результаты клинического обследования контингента исследуемых больных, влияние изучаемых факторов на риск развития CIN.

По возрасту наибольшую долю женщин в ретроспективной группе составили женщины в возрасте от 26 до 30 лет, их 53, или 31,2%. В контрольной группе 10 (38,5%) возникли у практически здоровых женщин в возрасте 36 лет и старше. Большую часть LSIL-ВПЧ-отрицательных женщин составили 8 (42,1%) женщин в возрасте 26-30 лет. Средний возраст всех обследованных пациенток составил $27,98 \pm 0,98$ года в группе женщин с LSIL ВПЧ отрицательным, $35 \pm 1,21$ года в группе женщин с LSIL ВПЧ положительным, $37,72 \pm 1,9$ года в группе женщин с HSIL и $33,2 \pm 1,5$ лет. Контрольную группу составили женщины в возрасте $33,2 \pm 1,5$ лет.

При оценке распространенности заболеваний шейки матки среди женщин разного возраста 31,2% женщин с заболеваниями шейки матки из 170 женщин (ретроспективная группа) были в возрасте 26-30 лет и 26,5% - 36 лет и старше. При анализе заболеваний шейки матки наибольший процент 27,6% составил цервицит в возрасте 26-30 лет. В результате изучения амбулаторных карт частота эктопия шейки матки составила 24,4% у женщин в возрасте 36 лет и старше в ретроспективной группе (таблица 1).

Таблица-1

Частота заболеваний шейки матки у женщин ретроспективной группы, %

№	Заболевания шейки матки	Возраст				
		≤20	21-25	26-30	31-35	≥36
1	Цервициты	11,2	11,6	27,6	18,9	17,5
2	Эндометриоз	12,2	4,9	7,3	4,9	12,2
3	Полипы шейки матки	11,3	5,4	8,1	5,4	12,2
4	Эритроплакия	8,1	3,8	11,3	5,7	18,9
5	Рубцовые изменения шейки матки	19,2	7,7	7,7	11,5	12,2
6	Кисты шейки матки	5,4	2,9	11,2	4,5	9,4
7	Канцилома	4,9	4,9	7,3	4,9	12,2
8	Эктопия	4,8	5,4	8,1	5,4	26,9
9	Лейкоплакия	7,7	8,1	11,3	19,2	24,4
10	Предраковые заболевания шейки матки	4,9	7,7	5,4	8,1	11,2

При анализе менструальной функции у обследованных женщин возраст менархе до 11 лет составил 1 (3,8%) в контрольной группе, 2 (5,4%) в группе

LSIL ВПЧ-, 3 (7,3%) в группе LSIL ВПЧ+ и 2 (3,8%) были зафиксированы в группе HSIL. Наступление менархе в возрасте 12-14 лет значительно ниже в группе LSIL ВПЧ-, чем в контрольной группе, 26 (70,3%). В менархе в возрасте 12–14 лет LSIL составлял 34 (83%) в группе ВПЧ+ и 45 (85%) в группе HSIL, без существенной разницы по сравнению с контрольной группой. Срок менархе старше 15 лет в группе LSIL ВПЧ составил 9 (24,3%) пациенток, что достоверно выше, чем у женщин контрольной группы. LSIL в этом возрасте менархе отмечался у 4 женщин (9,7%) в группе ВПЧ+ и у 6 (11,3%) женщин в группе HSIL, однако статистической значимости между группами с разным уровнем CIN не было.

Из женщин, принявших участие в опросе, 53,7% в группе LSIL ВПЧ+, 51,4% в группе LSIL ВПЧ- и 52,8% в группе HSIL были замужем в возрасте 19 лет и ранее и показали надежность по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Таблица 2

Акушерско-гинекологический анамнез

№	Число		Основная группа						Контрольн ая группа	
			LSIL ВПЧ-		LSIL ВПЧ+		HSIL n=53		абс	%
			абс	%	абс	%	абс	%		
1	Количество беременностей	1-2	18	48,6	17	41,4	22	41,5	18	73,1
		≥3	19	51,4	24	58,5	31	58,5	7	26,9
2	Операция кесарева сечения		5	13,5	6	14,6	7	13,2	3	11,5
3	Самопроизвольный выкидыш		14	37,8	20	48,7	27	50,9	2	7,7
4	Неразвивающаяся беременность (пороки развития матки плода)		15	40,5	21	51,2	28	52,8	1	3,8
5	Внематочная беременность		1	2,7	1	2,4	2	3,8	0	0
6	Аборт	1-2	4	10,8	9	21,9	11	20,7	2	7,7
		≥3	8	21,6	16	39	20	37,7	2	7,7

Как показано в таблице 2, пациентки с дисплазией имели достоверно более тяжелый акушерско-гинекологический анамнез. Среди них в исследуемых группах статистически значимо ($p < 0,05$) наблюдалось количество самопроизвольных абортов, недоразвитости плодов и более трех беременностей у ОПВ-позитивных женщин по сравнению с контрольной группой.

Среди наиболее популярных и широко используемых методов контрацепции были внутриматочные контрацептивы (ВМС).

Анализ соматического статуса обследованных женщин показал большее ухудшение у женщин основной группы. Среди соматических заболеваний заболевания желудочно-кишечного тракта выявлялись примерно у одной из двух женщин у ОПВ-позитивных пациенток по сравнению с контрольной группой.

Диагноз эктопии шейки матки, лейкоплакии и дисплазии ставили после сбора анамнеза, на основании характерной клинической картины, на

основании лабораторно-инструментальных методов исследования - цитологии, кольпоскопии.

Цитологическое исследование проведено у 131 женщины с предраковыми заболеваниями шейки матки. Среди обследованных женщин выявлены CIN I – 78 (59,5%), CIN II – 32 (24,4%) и CIN III – 21 (16%).

Всем пациенткам выполняли расширенную кольпоскопию, определяли локализацию и распространенность поражения полости матки, уровень других кольпоскопических признаков (наличие и степень ацетобелого эпителия, наличие мозаики или пунктуации, уровень окраски с раствором Люголя и наличие йодотрицательных участков).

В группах с цервикальным LSIL и HSIL у 119 (90,8%) пациентов в этом исследовании наблюдались аномальные кольпоскопические проявления. Подробный анализ кольпоскопического изображения у 4 групп пациентов представлен в таблице 3.

Таблица 3

Результаты кольпоскопического анализа обследованных женщин

№	Кольпоскопическая картина	LSIL ВПЧ-	LSIL ВПЧ+	HSIL	Контрольная группа
1	Тонкий ацетобелый эпителий	18(48,6%)	25(60,9%)	38(71,6%)	1(3,8%)
2	Толстый ацетобелый эпителий	16(43,2%)	18(43,9%)	25(47,1%)	0(0%)
3	Атипические высыпания	3(8,1%)	4(9,7%)	11(20,7%)	0(0%)
4	Нежная мозаика	10(27%)	14(34,1%)	19(35,8%)	0(0%)
5	Грубая мозаика	4(10,8%)	6(14,6%)	9(17%)	0(0%)
6	Нежная пунктуация	3(8,1%)	4(9,7%)	8(15,1%)	0(0%)
7	Грубая пунктуация	2(5,4%)	3(7,3%)	7(13,2%)	0(0%)
8	Открытые протоки	8(21,6%)	10(24,3%)	16(30,2%)	1(3,8%)
9	Грубая сосудистая картина	8(21,6%)	10(24,3%)	19(35,8%)	0(0%)
10	Эктопия	8(21,6%)	12(29,2%)	19(35,8%)	0(0%)
11	Эктропион	2(5,4%)	3(7,3%)	6(11,3%)	0(0%)
12	Остроконечная кандилома половых губах	4(10,8%)	5(12,2%)	9(17%)	0(0%)
13	Остроконечная кандилома влагалище	2(5,4%)	3(7,3%)	6(11,3%)	0(0%)
14	Остроконечная кандилома шейки матки	1(2,7%)	2(4,9%)	5(9,4%)	0(0%)
15	Йод негативные зоны	20(54,1%)	22(53,6%)	32(60,4%)	0(0%)
16	Четкие границы аномальных эпителий	21(56,7%)	25(60,9%)	41(77,4%)	0(0%)

Расширенный анализ кольпоскопического изображения (табл.2) показал, что изменения эпителия шейки матки встречались достоверно чаще у пациенток 1, 2 и 3 групп. Тонкий ацетобелый эпителий выявлен у 18 (48,6%) пациентов 1-й группы, у 25 (60,9%) — 2-й группы и у 38 (71,6%) — 3-й групп. А в сравнительной группе у 1 (3,8%) пациента. У пациентов 1, 2 и 3

групп по сравнению с 4 группой достоверно больше выявилось признаки мозаики, пунктуации, грубого ацетобелого эпителия и тонкого ацетобелого эпителия. Атипичные сосуды, йоднегативные участки с четкими границами чаще выявились у больных 1, 2 и 3 групп.

При ацетобелом эпителии с мозаикой и пунктуацией во 2-й группе вирус папилломы человека 16 (43,9%), 31, 33 и 52 (14,6%), 18 (35,1%), остальные типы онкогенов менее чем у 4,9%. В 3-й группе больных вирус папилломы человека было 16 (52,8%), 18 (37,7%), 52 (11,7%), 33 (5,9%), а остальные были менее 5,9%. При значительных и легких изменениях эпителия шейки матки чаще встречались высшие высокоонкогенные генотипы вирус папилломы человека (16, 31, 33, 52).

Сравнительный анализ результатов кольпоскопии у пациенток 1 и 2 групп с пациентками группы сравнения показал, что пористые изменения эпителия шейки матки (ацетобелый эпителий, мозаика, пунктуация) достоверно чаще встречались у пациенток 1 и 2 групп. Сравнительный анализ результатов кольпоскопии у пациенток 1 и 2 группы не выявил статистических различий.

Таким образом, раннее выявление (скрининг) заболеваний, связанных с вирусом папилломы человека и рациональный подход к ведению пациентов с использованием научно обоснованных методов диагностики позволяют предотвратить рак. В результате исследования установлено, что выраженность кольпоскопических изменений (ацетобелый эпителий, мозаика и пунктуация) в эпителии шейки матки достоверно коррелирует с цитологическими изменениями LSIL и HSIL. У пациенток с тяжелыми плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями (HSIL) шейки матки наблюдалась значительно более высокая частота мозаики/пунктата. Также выявлено достоверно больше онкогенных генотипов вируса папилломы человека с четкими кольпоскопическими изменениями. При наличии кольпоскопических признаков мозаика, пунктат ацетобелого эпителия, преобладали 16 и 18 генотипы вирус папилломы человека.

На основании приведенных кольпоскопических признаков оценивали предраковые заболевания шейки матки по шведской шкале (рис. 1).



Рис.1. Результаты кольпоскопии по шведской шкале у больных с различной степенью тяжести межэпителиальных неоплазий шейки матки.

Клиническая картина кольпоскопических изменений шейки матки варьировала от клинически диагностируемых визуальных изменений до отсутствия патологического процесса. Расширенная кольпоскопия показывает корреляцию между тяжестью неоплазии и кольпоскопическими изменениями.

Нормальный кольпоскопический вид был отмечен только в контрольной группе. У всех пациентов с CIN была обнаружена различная степень выраженности кольпоскопических изменений.

Таким образом, результаты исследования показали, что расширенная кольпоскопия при предраковых поражениях шейки матки показала достоверное изменение выраженности атипичных кольпоскопических признаков - мозаика и пунктированности, а также усиление выявления атипичных сосудов, причем это было более выражено у женщин с вирус папилломы человека-ассоциированным цервикальным поражением.

При анализе результатов высокой и низкой канцерогенности вирус папилломы человека у женщин основной группы высококанцерогенный тип был выше у HSIL, чем у LSIL (рис.2).

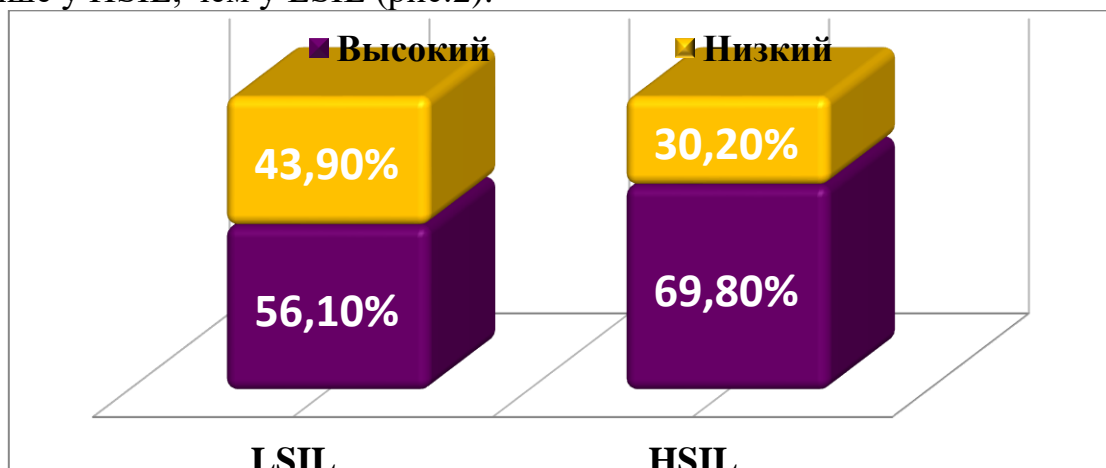


Рис.2. Результаты высокой и низкой канцерогенности ВПЧ у женщин основной группы, %

При анализе структуры микробиоценоза влагалища выявлены достоверные различия между группами женщин, обследованных по данным цервикального эпителия и инфицированности вирус папилломы человека. У 95,5% клинически здоровых женщин (4-я группа) состояние микробиоты влагалища по данным ПЦР-РВ соответствовало критериям нормоценоза; в том числе абсолютный нормоценоз у 18 (69,2%) больных, *Ureaplasma spp* у 7 (26,9%) больных. и *Candida spp.* определяется существующий условный нормоценоз.

LSIL, вирус папилломы человека -отрицательный нормоценоз статистически менее различался по сравнению с контрольной группой: состояние микробиоты соответствовало случаям абсолютного нормоценоза у 14 (37,8%) и условного нормоценоза у 31 (29,7%) обследованного. У 12 (32,4%) больных имелся микробиоценоз и дисбиоз, в том числе умеренный дисбиоз - 10,8%, выраженный дисбактериоз - 21,6%. При LSIL, вирус папилломы человека -положительном состоянии состав микробиоты

достоверно не отличался от показателей критериев абсолютного нормоценоза, 15 (36,6%), условному нормоценозу соответствовали 12 (26,3%) обследованных. У 14 (34,2%) больных состояние микробиоценоза соответствовало критериям дисбактериоза, в том числе дисбиоз средней степени тяжести - 9,8%, дисбиоз тяжелой степени - 24,4%. У пациенток с LSIL, вирус папилломы человека -положительном состоянии структура микробиоценоза влагалища достоверно не отличалась от показателей 1-й группы. Среди HSIL больных нормоценоз выявлен только у каждой 4-ой, в том числе абсолютный нормоценоз - у 5 (9,4%), условный - у 8 (15,1%) обследованных. У большинства женщин с HSIL состояние микробиоты влагалища соответствовало критериям дисбактериоза. Частота выявления дисбиоза у пациенток 3-й группы была статистически значимо выше, чем у условно здоровых женщин (4-я группа), а также у больных с LSIL (в 1-й и 2-й группах), что говорит в пользу теории вирусно- бактериальные ассоциации в развитии диспластического процесса в шейке матки. (Таблица 4).

Таблица 4

Структура микробиоценоза влагалища у больных с заболеваниями шейки матки и клинически здоровых женщин

№	Вид биоценоза	1- группа LSIL ВПЧ-	2- группа LSIL ВПЧ +	3- группа HSIL	4- группа норма
1	Абсолютный нормоценоз	14(37,8)	15(36,6)	5(9,4)	18(69,2)
2	Относительный нормоценоз	11(29,7)	12(26,3)	8(15,1)	7(26,9)
3	Умеренный дисбиоз	4(10,8)	4(9,8)	11(20,8)	1(3,8)
4	Выраженный дисбиоз	8(21,6)	10(24,4)	29(54,7)	0(0)

В четвертой главе диссертации «Скрининг предраковых заболеваний шейки матки и раннее прогнозирование факторов риска» рассмотрены результаты проспективного анализа женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки.

Гомоцистеин считается биомаркером, контролирующим активность фолиевой кислоты в организме женщин, а референсные значения составляют от 5,6 до 13,56 мкмоль/л, тогда как у здоровых женщин этот диагностический показатель составляет в среднем $10,2 \pm 0,46$. Среднее значение гомоцистеина в группе женщин с LSIL ВПЧ- составило $17,32 \pm 0,43$ мкмоль/л, в группе женщин с LSIL ВПЧ+ среднее значение составило $19,8 \pm 0,47$ мкмоль/л, а в группе женщин с LSIL ВПЧ+ среднее значение составило $19,8 \pm 0,47$ мкмоль/л. Среднее значение SIL составило $20,6 \pm 0,36$ мкмоль/л ($p < 0,001$) (рис. 3).

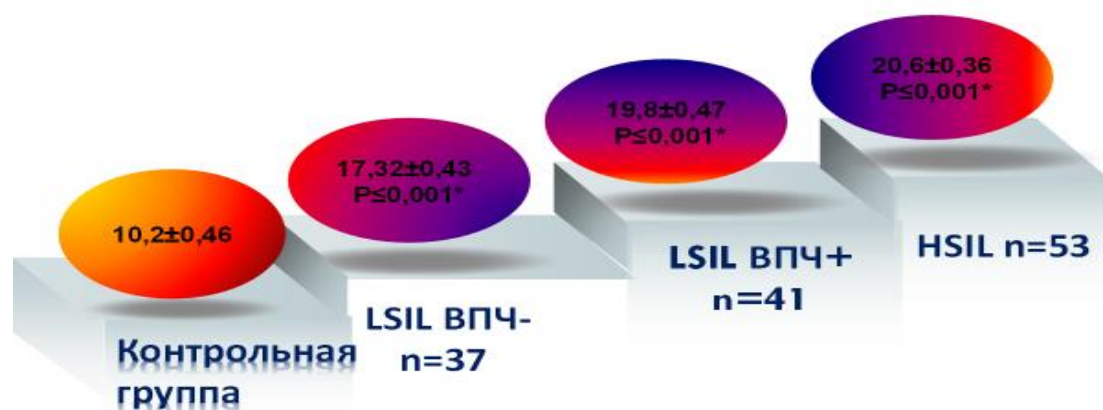


Рис.3. Сравнительная диагностика гомоцистеина.

Результаты исследования провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при предраке шейки матки представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Количество иммуноглобулинов у женщин контрольной группы

№	Показатели M±m, пг/мл	Группа сравнения	LSIL ВПЧ -	LSIL ВПЧ +	HSIL
1	IL-10	13,2±0,2	15,7±0,36**	26,1±0,33***	31,5±0,71***
2	IL-4	12,8±0,13	13,1±0,33^	21,4±0,39***	26,1±0,32***
3	IL-6	2,5±0,06	2,3±0,18^	2,3±0,12^	3,02±0,2**
4	TNF-α	6,3±0,12	6,9±0,25*	7,4±0,17**	8,2±0,14**

Примечание: ^-p>0,05; *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001; достоверность различий показателей у пациентов сравниваемой группы по сравнению с группой контроля.

Как видно из данных, представленных в таблице №5, средняя концентрация IL-10 у женщин контрольной группы составила 13,2±0,2 пг/мл. Было обнаружено, что концентрации примерно в 2 раза выше в группе LSIL ВПЧ + и в 2,4 раза выше в группе HSIL по сравнению с женщинами в контрольной группе (p<0,001).

У женщин с предраковым заболеванием шейки матки средний уровень IL-4 не был статистически значимым (p>0,05) в группе женщин с LSIL ВПЧ- по сравнению с контрольной группой, а примерно в 1,6 раза в группе с LSIL ВПЧ + и в 2 раза в группе с HSIL увеличилось (p<0,001).

Результаты исследования показали, что концентрация IL-6 в крови женщин в группах LSIL ВПЧ – и LSIL ВПЧ+ достоверно не изменилась по сравнению с контрольной группой (p>0,05) но в группе HSIL оказалась в 1,2 раза выше (p<0,01).

Средняя концентрация фактора некроза опухоли (TNF-α) в группе женщин с LSIL ВПЧ - составила 6,3±0,12 пг/мл. Было обнаружено, что средняя концентрация TNF-α примерно в 1,2 раза (p<0,01) выше в группе LSIL ВПЧ + и в 1,3 раза выше в группе HSIL (p<0,001) по сравнению с женщинами в контрольной группе.

ROC-анализ проводился с использованием кривой ROC (ROC – Receiver operating characteristic curve) для изучения возможности использования уровней гомоцистеина и цитокинов в качестве предикторов развития предраковых заболеваний шейки матки.

Результаты исследования взаимосвязи чувствительности и специфичности теста для определения показателей цитокинового профиля при диагностике CIN-I представлены на рисунках 4,5, 6,7.

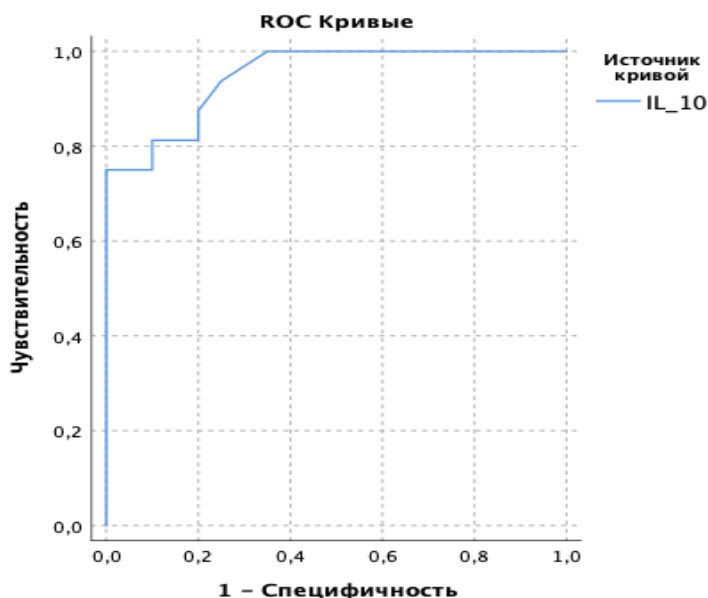


Рис.4. ROC-кривая диагностической эффективности уровня IL-10 при диагностике CIN-I

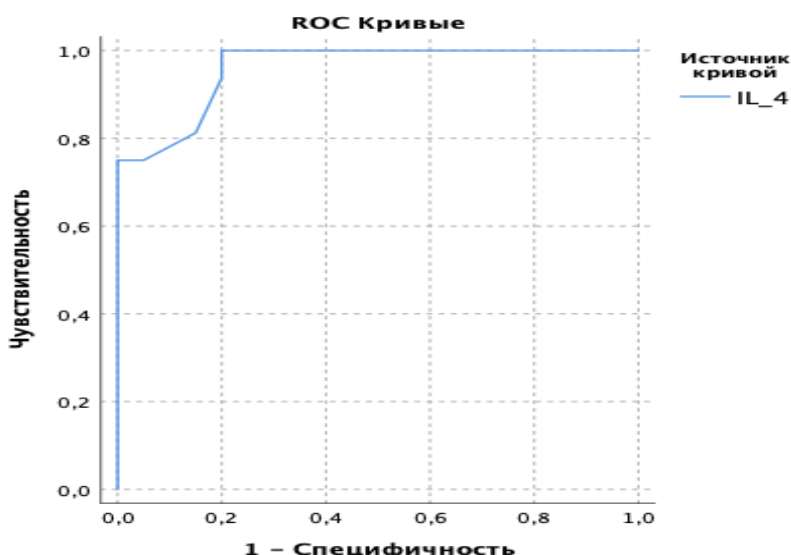


Рис.5. ROC-кривая диагностической эффективности уровня IL-4 при диагностике CIN-I

В этом исследовании AUC-ROC (рис. 4) площадь под кривой составляла 0,948. При построении ROC-кривой и анализе координат кривой диагностическая ценность CIN-I определена как $IL-10 \geq 14,0$, с

чувствительностью 87,5% и специфичностью 80,0%. Площадь под кривой AUC-ROC (рис. 5) составила 0,959. При анализе кривой ROC было обнаружено, что $IL-4 \geq 11,75$ имеет диагностическую ценность для CIN-I с чувствительностью 81,3% и специфичностью 85,0%.

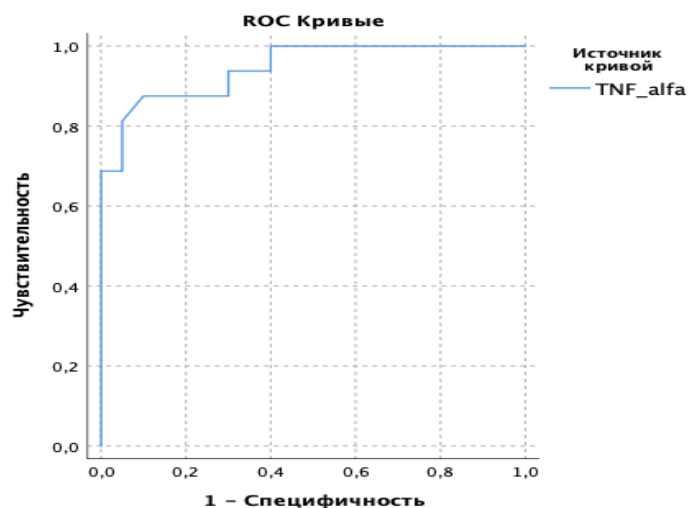


Рис.6. ROC-кривая диагностической эффективности уровня TNF- α при диагностике CIN-I

Значение ФНО-альфа составляет 0,875 для площади под кривой в исследовании AUC-ROC (рис.6), что указывает на очень высокую диагностическую эффективность метода диагностики. При построении ROC-кривой и анализе координат кривой установлено, что ФНО-альфа $\geq 5,75$ при значении ФНО-альфа имеет диагностическую значимость для CIN-I, с чувствительностью 87,5% и специфичностью 90,0%.

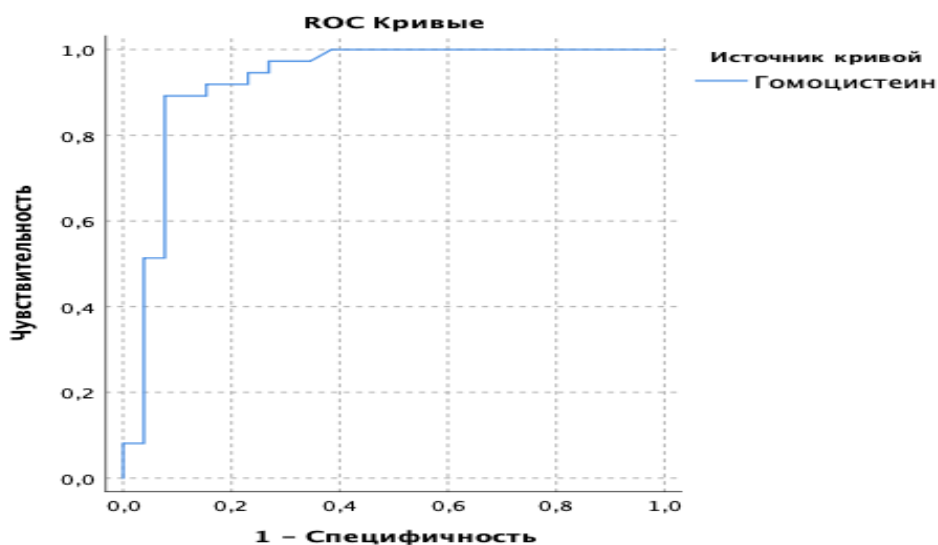


Рис.7. ROC-кривая диагностической эффективности уровня гомоцистеина при диагностике CIN-I

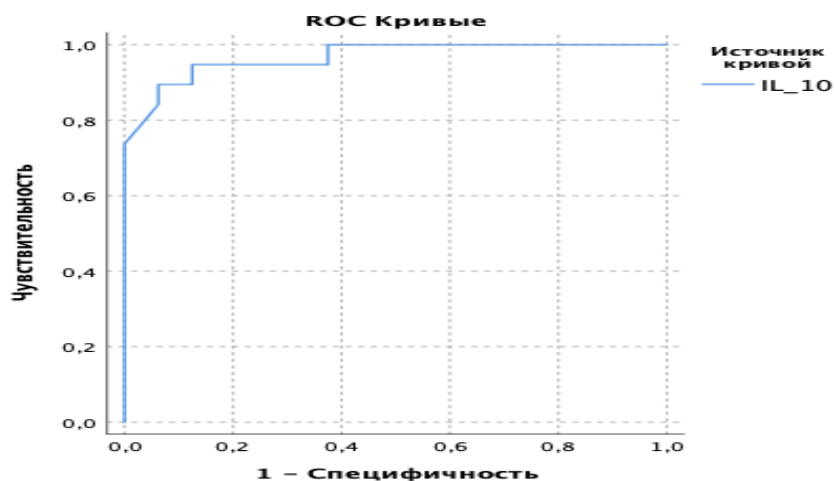


Рис.8. ROC-кривая диагностической эффективности уровня IL-10 при диагностике CIN-II

Площадь AUC-ROC (рис. 7) под кривой показателя гомоцистеина CIN-I составляет 0,927, что свидетельствует об очень высокой диагностической эффективности данного метода диагностики. При построении ROC-кривой и анализе координат кривой диагностическая значимость показателя гомоцистеина CIN-I, чувствительность 89,2% и специфичность 92,3% установлена при гомоцистеине $\geq 12,5$.

Площадь под кривой AUC- ROC, показанной на рисунке 8, составляет 0,967, что указывает на очень высокую диагностическую эффективность этого метода диагностики. При построении ROC-кривой и анализе координат кривой диагностическая ценность показателя IL-10 для CIN-II определена как IL-10 $\geq 17,4$, с чувствительностью 94,7% и специфичностью 87,5%.

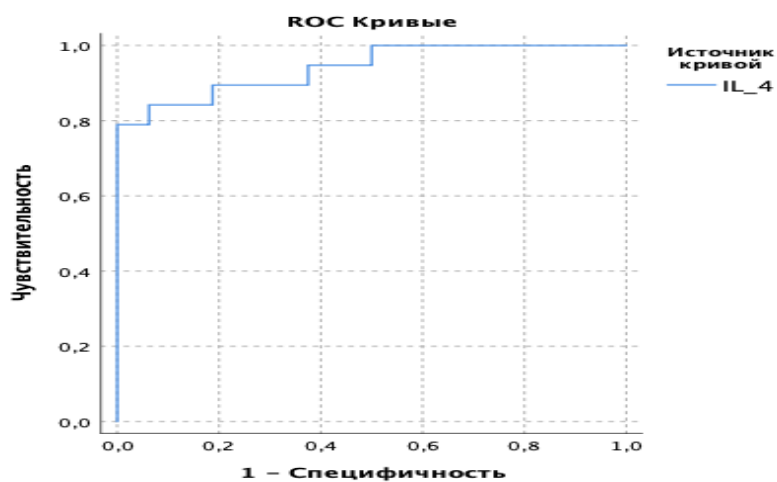


Рис.9. ROC-кривая диагностической эффективности уровня IL-4 при диагностике CIN-II

В данном исследовании площадь под кривой AUC-ROC (рис. 9) равна 0,967, что свидетельствует об очень высокой диагностической эффективности данного метода диагностики. При построении ROC-кривой и

анализе координат кривой диагностическая ценность показателя ПЛ-4 для CIN-II оказалась равной $ПЛ-4 \geq 14,35$ при чувствительности 89,5% и специфичности 81,2%.

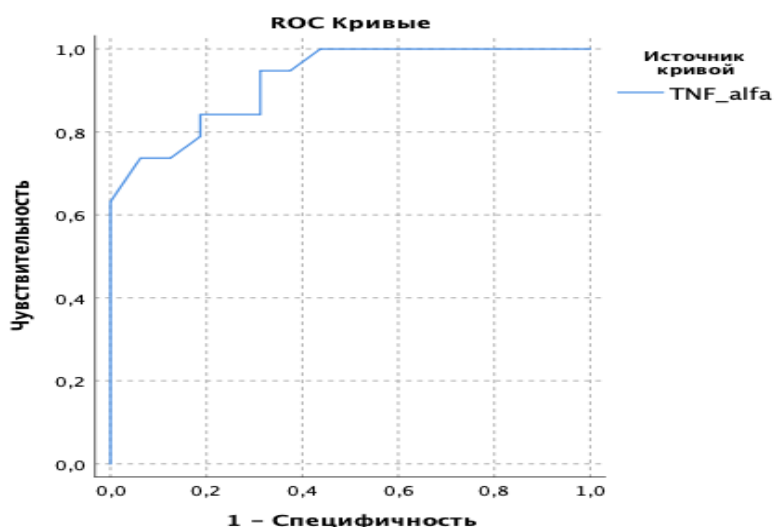


Рисунок 10. ROC-кривая диагностической эффективности уровня TNF-альфа при диагностике CIN-II

Площадь под ROC-кривой уровня TNF-альфа при диагностике CIN-II составляет 0,924, что свидетельствует об очень высокой диагностической эффективности данного метода (рис.10). При построении ROC-кривой и анализе координат кривой диагностическая значимость показателя ФНО-альфа для CIN-II с чувствительностью 84,2% и специфичностью 81,2% определена как ФНО-альфа $\geq 7,85$.

При сравнении методов клинично-анамнестического исследования ВПЧ у женщин с осложненным гинекологическим анамнезом ($r=0,352$), большим количеством партнеров ($r=0,574$), заболеваниями ЖКТ ($r=0,472$), осложненным акушерским анамнезом ($r=0,392$), было обнаружено, что он имеет правильный средний коэффициент корреляции (рис.11).

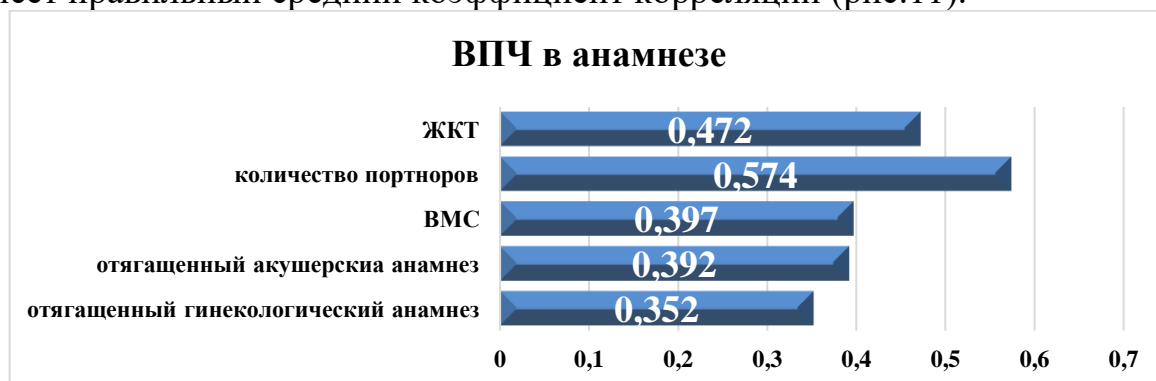


Рисунок 11. Уровни клинично-анамнестической и лабораторной корреляции женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки.

При изучении результатов корреляции иммунологических и биохимических показателей в крови у женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки отмечена высокая положительная связь между

вирусом папилломы человека и IL-10 в анамнезе, $r=0,717$, а между гомоцистеином и IL-10, $r=0,605$.

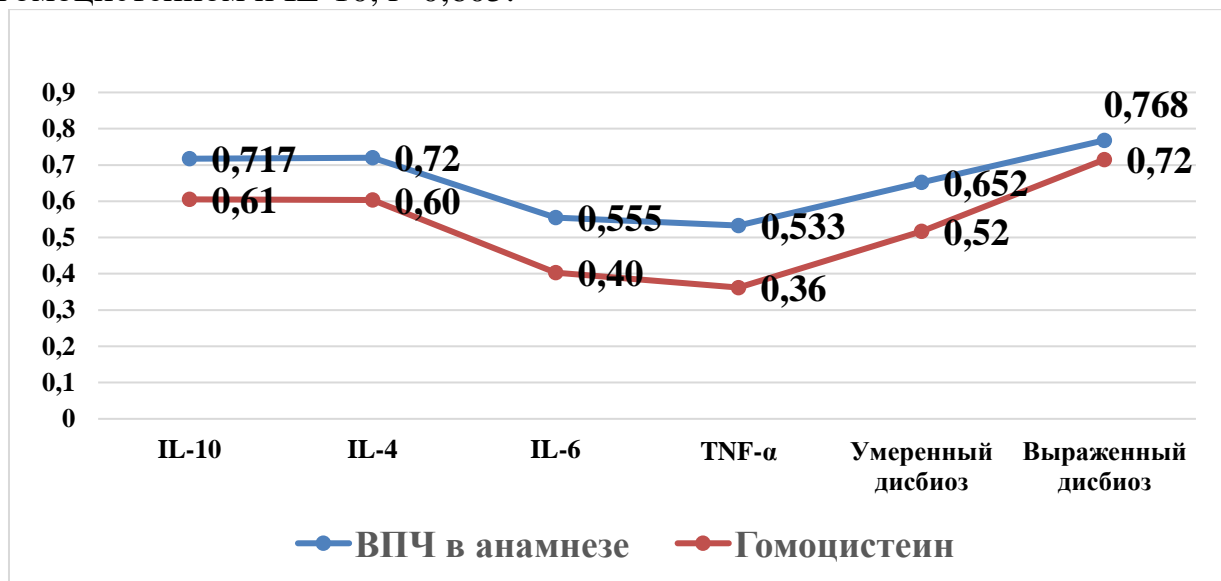


Рисунок 12. Уровни клинико-anamнестической и лабораторной корреляции женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки.

Высокая положительная связь установлена с IL-4 в анамнезе крови и вирус папилломы человека с $r = 0,720$ и гомоцистеином с $r = 0,603$. Следовательно, обнаружение вируса папилломы человека и увеличение количества гомоцистеина сопровождается повышением уровня IL-4 в крови, что является показателем системного воспаления (рис.12).

При анализе корреляций IL-6 имеет среднюю положительную связь с ВПЧ- $r = 0,555$ и гомоцистеином- $r = 0,403$. Анализ связи ИЛ-6 с изучаемыми показателями позволяет сделать вывод, что выявление вируса папилломы человека и повышение уровня гомоцистеина у женщин с предракового заболевания шейки матки считаются показателями высокого риска метастазирования опухоли на фоне воспалительных заболеваний. При этом наличие значимой положительной связи свидетельствует о влиянии сопутствующей патологии на течение онкологических заболеваний малого таза у женщин.

В ходе исследования установлена умеренная положительная связь между ФНО-α и вируса папилломы человека в крови - $r=0,533$. В этом случае гомоцистеин также имеет слабую положительную связь – $r = 0,362$. Результат корреляционного анализа между гомоцистеином и ФНО-α свидетельствует об активации противоопухолевых иммунных компонентов у женщин экспериментальной группы.

Женщины предраковым заболеванием шейки матки с умеренным дисбактериозом имеют умеренную положительную связь с вирусом папилломы человека и гомоцистеином, $r = 0,652$ и $0,517$. Анализ также выявил высокую положительную связь между тяжелым дисбактериозом и вирусом папилломы человека ($r=0,768$), тяжелым дисбактериозом и гомоцистеином ($r=0,715$).

Таким образом, на основании этих лабораторных и клинико-анамнестических данных доказано, что роль результатов анализа в прогнозировании при ранней диагностике и скрининге предракового заболевания шейки матки высока.

На основании проведенных исследований разработана шкала прогнозирования риска предраковых заболеваний шейки матки на основе данных клинических, иммунологических и лабораторных показателей:

Таблица 6

Шкала прогнозирования риска предрака шейки матки

Показатель		Балл	
Количество партнеров	1	1	
	≥ 2	2	
Внутриматочная спираль (ВМС)	Нет	1	
	Да	2	
Заболевания ЖКТ	Нет	1	
	Да	2	
В анамнезе выкидыш, неразвивающаяся беременность, пороки развития плода	Нет	1	
	Да	2	
ВПЧ	Отрицательный	1	
	Положительный	2	
Гомоцистеин	До 13,56 нг/мл	0	
	До 13,57-20,5 нг/мл	1	
	$\geq 20,6$ и более	2	
Интерлейкин	IL 10	До 13,2 нг/мл	0
		До 13,3-26 ng/ml	1
		26,2 нг/мл и более	2
	IL 4	До 12,8 нг/мл	0
		До 12,9-21,1	1
		21,2 нг/мл и более	2
	IL 6	До 2,5 нг/мл	0
		До 2,5-2,9 нг/мл	1
		3,0 нг/мл и более	2
	TNF alfa	До 6,3 нг/мл	0
		До 6,4-7,8 нг/мл	1
		7,9 нг/мл и более	2
Фемофлор	обсолютный нормоценоз, условный нормоценоз	0	
	средний дисбиоз	1	
	Тяжелый дисбиоз	2	

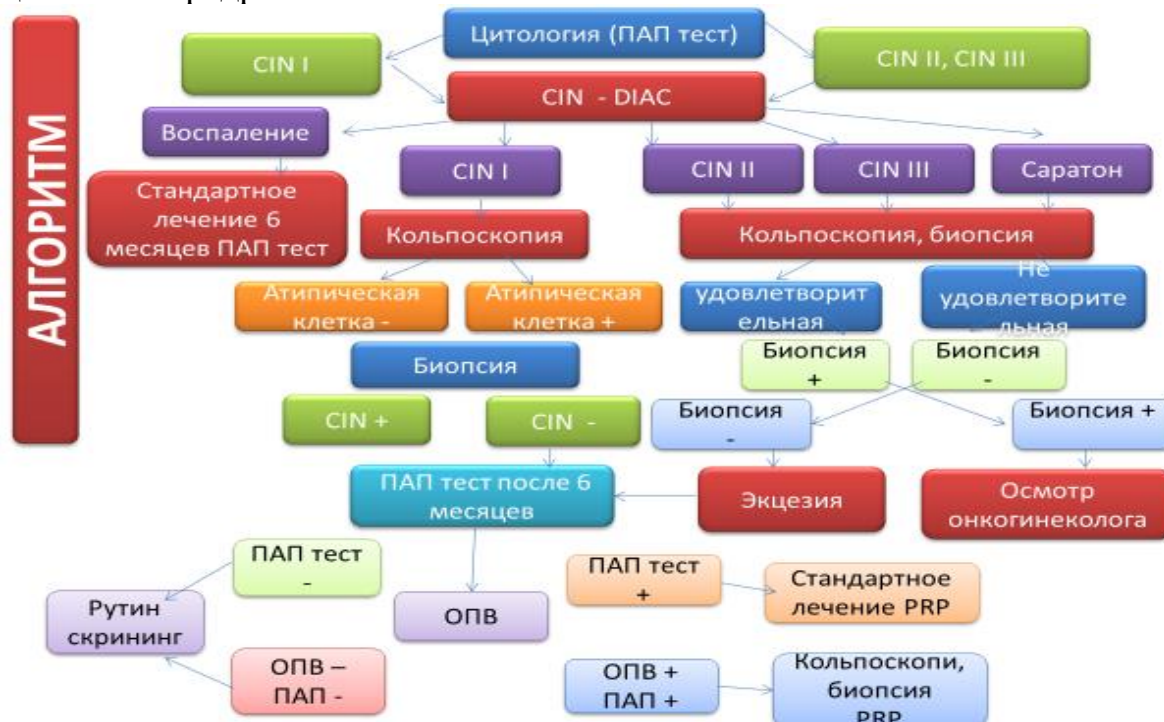
При этом максимальный балл составил 22 (таблица 6). Для определения риска развития предраковых заболеваний шейки матки градация баллов разделена на 3 уровня:

До 5 баллов – риска нет.

От 6 баллов до 11 баллов – средний риск развития предрака шейки матки.

12 баллов и выше – высокий риск развития предрака шейки матки.

Эта шкала предназначена для использования врачами-акушерами-гинекологами в сочетании с алгоритмом, разработанным для ведения пациентов с предраковыми заболеваниями шейки матки.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования, проведенного на тему «Новые тенденции и возможности ранней диагностики и профилактики предраковых заболеваний шейки матки» на докторскую диссертацию доктора философии (PhD), были представлены следующие выводы:

1. При оценке распространенности заболеваний шейки матки у женщин разного возраста 31,2% женщин с заболеваниями шейки матки из 170 женщин (ретроспективная группа) были в возрасте 26-30 лет. Среди заболеваний наибольший процент 27,6% составили цервициты в анамнезе установлено, что они связаны с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и невынашиванием беременности. При амбулаторных исследованиях лейкоплакия и эктопия встречались у 26,9% и 24,4% женщин в возрасте 36 лет и старше.

2. При развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии у ВПЧ-отрицательных женщин, выявлено нарушение микробиоценоза влагалища, как анаэробный, так и смешанный аэробно-анаэробный дисбиоз наблюдались в 5,4%. Облигатные анаэробы, связанные с ВПЧ-положительной неоплазией шейки матки, включают *Gardnerella vaginalis* *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Atopobium vaginae* и *Mobiluncus spp.* привели к увеличению тяжелого дисбиотического процесса во влагалище на 54,7%.

3. При изучении полученных данных на основе ROC-кривой $IL-10 \geq 14,0$ был высоко значимым для CIN-I с чувствительностью 87,5% и специфичностью 80,0% ($AUC=0,948$). Значение $IL-4$ оказалось высоким для CIN-II, с чувствительностью 89,5% и специфичностью 81,2% при $IL-4 \geq 14,35$ ($AUC=0,967$). ФНО- α имеет диагностическое значение для CIN-I, с наибольшей чувствительностью 87,5% и специфичностью 90,0%, при ФНО- $\alpha \geq 5,75$ ($AUC=0,875$) увеличение концентрации гомоцистеина $\geq 22,25$ указывает на высокий риск ЦИН (чувствительность 83,0% и специфичность 73,2%).

4. Установлена умеренная корреляционная связь между иммуно-биохимическими маркерами, анамнестическими признаками (аномалия плода, невынашивание беременности, заболевания ЖКТ) и степенью тяжести CIN. При изучении корреляции повышения $IL-4$, $IL-10$ в анамнезе с ВПЧ корреляция между ВПЧ и гомоцистеином при умеренном дисбиозе была средняя, а корреляция между ВПЧ и гомоцистеином при тяжелом дисбактериозе свидетельствовала об иммуносупрессии и дефиците фолатов.

5. Разработанная шкала, электронная программа и алгоритм ранней диагностики, профилактики предраковых заболеваний шейки матки позволяют сократить сроки диагностики и правильной маршрутизации, с своевременной коррекции заболевания для практикующих врачей первичного и частного сектора.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING DIGITAL
SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02. AT THE
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI
IBN SINO**

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED
AFTER ABU ALI IBN SINO**

NAVRUZOVA NILUFAR ORZIJOVNA

**MODERN TRENDS, OPPORTUNITIES FOR EARLY DIAGNOSIS AND
PREVENTION OF PRECANCEROUS DISEASES OF THE CERVIX**

14.00.01- Obstetrics and gynecology

14.00.25 – Clinical laboratory and functional diagnostics

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

BUKHARA – 2024

The theme of the doctoral (PhD) dissertation was registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan No. B2020.4.PHD/Tib1472

The dissertation was completed at the Bukhara 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.bsmi.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziyounet.uz).

Scientific supervisors:

Ikhtiyarova Gulchekbra Akmalovna

Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor

Muminova Nigora Hayritdinovna

Doctor of Medical Sciences (DSc), Associate Professor

Official opponents:

Khamdamova Mukhayokhon Tukhtasinovna

Doctor of Medical Sciences (DSc), Associate Professor

Mukhamedova Nurkhan Halimovna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Lead organization:

Voronezh State Medical University named after N. N.

Burdenko

(Russian Federation)

The defense of the dissertation will take place "15" November 2024 at 14:00 hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2022.Tib.93.02 at the Bukhara State Medical University. Address: 200007, Bukhara, Gizhduvanskaya street, building 23. Tel./Fax: (+99871) 268-17-44). e-mail: info@bsmi.uz

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. 99) Address: 200007, Bukhara, Gizhduvanskaya street, building 23. Tel./Fax: (+99871) 268-17-44). e-mail: info@bsmi.uz.


The abstract of the dissertation was sent out on "2" November 2024.


(registry of mailing protocol No. ___ dated "___" _____ 2024.




D.T. Xodjiev

Chairman of the one-time Scientific Council
for the awarding of academic degrees, Doctor
of Medical Sciences, professor


N.Sh. Akhmedova
Scientific secretary of the one-time scientific
council for awarding academic degrees,
Doctor of Medical Sciences, Associate
Professor


K.J. Boltayev
Deputy Chairman of the Scientific Seminar of
the Scientific Council On Award of the
Scientific Council Adward of Scientific
Degrees, Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor

INTRODUCTION (abstract of the doctoral (PhD) dissertation)

The aim of the research. Improving methods for differentiated diagnosis and prevention of precancerous diseases of the cervix based on clinical anamnastics, instrumental and immuno-biochemical markers.

The object of the. We examined 131 women with intraepithelial disorders of squamous cell carcinoma of the cervix and 26 practically healthy women from the Bukhara branch of the Republican Center for Research Medicine, Oncology and Radiology and Standard Diagnostics in Bukhara during 2019-2022.

The scientific novelty of the research work is as follows:

The majority of women with CIN and HPV had a history of frequent miscarriages, gastrointestinal disease and HPV infection, with profound changes in the form of conditional or pronounced anaerobic dysbiosis. In the vaginal microbiocenosis, a decrease in the content of non-pathogenic microorganisms *Lactobacillus spp* has been proven. and an increase in opportunistic microflora *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp.* and ureaplasma in women with HPV;

it has been proven that HPV-positive cervical neoplasia with genital herpes and an increase in obligate anaerobes is accompanied by the development of pronounced dysbiotic processes in LSIL compared to HSIL;

the specificity, sensitivity and correlation of prognostic markers (hyperhomocysteinemia, increased IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α) were proven based on ROC analysis, a specific prognostic method for choosing an early diagnosis plan for CIN;

based on the conducted studies and clinical, immunological and laboratory data, the scale for predicting the early risk of cervical precancer, the algorithm for prevention and step-by-step diagnostics have been optimized.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained to improve the diagnosis of precancerous diseases of the cervix in women:

Based on the scientific results obtained on the prevention of pathological changes in the cervix in patients, a methodological guide "Method for improving the differential diagnosis of precancerous diseases of the cervix" was developed and introduced into health care practice (ref. Ministry of Health dated September 25, 2024 06/75). This guide allows for early diagnosis of risk factors for the development of precancerous diseases of the cervix in patients;

Early detection of deep disturbances in the vaginal microbiota in women with cervical cancer based on microbiological indicators increases the effectiveness of treatment. Social efficiency of scientific innovation: in the case of early detection of deep disorders of the vaginal microbiota, a reduction in the costs associated with this disease is achieved. Early detection of cervical cancer is the basis for reducing the incidence of cervical cancer in women. The economic efficiency of scientific innovation was financed for 333,000 sums at the expense of 1 patient. Conclusion: Early detection of deep disturbances in the vaginal microbiota in women with cervical cancer played an important role in the development of effective therapeutic interventions.

The obtained scientific results on improving the methodology of pathogenetic substantiation of early diagnostics of precancerous diseases of the cervix are used in practical healthcare, including in the Navoi and Bukhara regional branches of the Republican Specialized Scientific and Applied Medical Center for the Protection of Maternal and Child Health, and have also been introduced into the clinical practice of the Bukhara City Maternity Complex and the Bukhara District Medical Complex. This scientific research is aimed at improving methods for early detection of risk factors for the development of precancerous diseases of the cervix in women. The results of the study make it possible to diagnose precancerous diseases of the cervix in women at an early stage and develop preventive methods to prevent the development of cervical cancer that may develop in the future.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

CONCLUSION

As a result of the research conducted on the topic “New trends and possibilities for early diagnosis and prevention of precancerous diseases of the cervix” for the doctoral (PhD) dissertation, the following conclusions were presented:

1. When assessing the prevalence of cervical diseases in women of different ages, 31.2% of women with cervical diseases out of 170 women (retrospective group) were aged 26-30 years. Among the diseases, the largest percentage - 27.6% - were cervicitis and the history showed that they were associated with diseases of the gastrointestinal tract and miscarriage. In outpatient studies, leukoplakia and ectopia occurred in 26.9% and 24.4% of women aged 36 years and older.

2. With the development of cervical intraepithelial neoplasia in HPV-negative women, a violation of the vaginal microbiocenosis was revealed; both anaerobic and mixed aerobic-anaerobic dysbiosis were observed in 5.4%. Obligate anaerobes associated with HPV-positive cervical neoplasia include *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Atopobium vaginae*, and *Mobiluncus spp.* led to an increase in severe dysbiotic process in the vagina by 54.7%.

3. When examining the findings based on the ROC curve, IL-10 ≥ 14.0 was highly significant for CIN-I with a sensitivity of 87.5% and specificity of 80.0% (AUC=0.948). The IL-4 value was found to be high for CIN-II, with a sensitivity of 89.5% and specificity of 81.2% for IL-4 ≥ 14.35 (AUC=0.967). TNF-alpha has diagnostic value for CIN-I, with the highest sensitivity of 87.5% and specificity of 90.0%, with TNF- $\alpha \geq 5.75$ (AUC=0.875) an increase in homocysteine concentration ≥ 22.25 indicates a high risk of CIN (sensitivity 83.0% and specificity 73.2%).

4. A moderate correlation has been established between immuno-biochemical markers, anamnestic signs (fetal anomaly, miscarriage, gastrointestinal diseases) and the severity of CIN. When studying the correlation between an increase in IL-4 and IL-10 in history with HPV, the correlation between HPV and homocysteine in

moderate dysbiosis was average, and the correlation between HPV and homocysteine in severe dysbiosis indicated immunosuppression and folate deficiency.

5. The developed scale, electronic program and algorithm for early diagnosis and prevention of precancerous diseases of the cervix make it possible to reduce the time required for diagnosis and correct routing, with timely correction of the disease for practicing physicians in the primary and private sector.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Наврузова Н. О., Ихтиярова Г. А., Наврузова У. О., Каримова Г. К., Шукуров И. Б., Аманова Х. И. Современные диагностические методы для раннего выявления заболеваний шейки матки //Журнал вестник врача. – 2019. – Т. 1. – №. 4. – С. 78-83. (14.00.00; №20).

2. Наврузова Н.О., Ихтиярова Г.А., Каримова Г.К., Наврузова У.О. Бачадон бўйни фон ва рак олди касалликларининг учраши, гинекологик ва соматик анамнезининг ретроспектив таҳлили // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси-Тошкент, 2020. №5. Б.117-121. (14.00.00; №13).

3. Наврузова Н.О., Каримова Г.К., Ихтиярова Г.А. Современные подходы к диагностике патологии шейки матки //Медицина и спорт,(1). – 2020. – С. 74-77. (14.00.00; №23)

4. Navruzova, N.O., Navruzova U.O. Early diagnostics of background and precanceral diseases of the cervic // New Day in Medicine. – 2021. – No. 2(34). – P. 136-140. (14.00.00; №22)

5. Наврузова Н. О., Ихтиярова Г. А., Каршиева Э. Э. Бачадон бўйни яллиғланиш касалликлари билан хасталанган беморларда аралаш этиологияли вулвовагинитни даволаш // Доктор ахборотномаси-Самарканд, 2022. № 2.1 (103). -Б.146-151. (14.00.00; №20)

6. Наврузова Н.О., Азимова Н.М., Асланова Д.А. Интерлейкин-4 ва интерлейкин-10 ларнинг бачадон бўйни рак олди касаллигини ривожланишини башорат қилиш имкониятлари //Тиббиётда янги кун-Бухоро, 5(67)2024 Б. 445-450. (14.00.00; №22)

7. Ихтиярова Г.А., Муминова Н.Х., Наврузова Н.О. Гомоцистеин миқдорининг бачадон бўйни цервикал интраэпителиал неоплазияси ривожланишини башорат қилиш имкониятлари // Тиббиётда янги кун-Бухоро, 5(67)2024 Б. 451-455. (14.00.00; №22)

8. Navruzova N. O., Methods of diagnostics of precancer diseases of the cervic associated with papillomavirus // American Journal of Medicine and Medical Sciences- The USA Vol. 14 No. 5, 2024, pp. 1187-1191. (14.00.00; №2)

II бўлим (II часть; II part)

9. Наврузова Н.О., Ашурова Н.Г. Современные возможности диагностика и лечения предраковых заболевание шейки матки // Международный Казахского - Турецкий Университет имени Х.А.Ясави медицинский факультет студенческое научное общество сборник материалов I международной научно-практической конференции “Современная медицина: традиции и инновации” Туркестан 16-17 марта 2018 г. -С. 378-381

10. Наврузова Н. О., Ихтиярова Г. А., Каримова Г. К. Кольпоскопия как диагностический метод для раннего выявления заболеваний шейки матки

//Проблемы биологии и медицины. – 2020. – Т. 1. – №. 117. – С. 313-314. (14.00.00; №19).

11. Муминова Н.Х., Ихтиярова Г.А., Наврузова Н.О., Наврузова У.О. Клинико-лабораторные показатели фоновых и предраковых состояний шейки матки //Проблема биологии и медицины-Самарканд, 2021. №1.1 (126). – С.200-202.

12. Ихтиярова Г.А., Муминова Н.Х., Наврузова Н.О. Бачадон бўйни фон ва рак олди касалликларининг ретроспектив килиник ва лаборатор кўрсаткичлари // Биология ва тиббиёт муаммолари-Самарканд, 2021. №1.1 (126). –Б.138-140.

13. Navruzova N. O., Ikhtiyarova G. A., Matrizayeva G. D. Modern aspects of diagnosis and treatment of precancerous diseases of the cervix //Journal of Natural Remedies. – 2021. – Т. 22. – №. 1 (2). – С. 65-72.

14. Наврузова Н.О., Ихтиярова Г.А. Бачадон бўйни касалликларининг ретроспектив таҳлили // Биология ва тиббиёт муаммолари-Самарканд, 2021. №1.1 (126). –Б.138-140.

15. Navruzova N.O., Karshiyeva E.E., Ikhtiyarova G.A., Hikmatova N.I., Olimova N.I., Muminova N.Kh. Clinical and laboratory markers forecasting of cervical diseases and its prevention //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – С. 13098-13110.

16. Наврузова Н. О. Оценка эффективности современных диагностических подходов к проблеме доброкачественной патологии шейки матки у женщин //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 6. – С. 528-542.

17. Ихтиярова Г. А., Наврузова Н. О., Муминова Н. Х. Бачадон бўйни рак олди касалликлари дифференциал диагностикасини такомиллаштириш усули //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 8. – С. 4-17.

18. Navruzova N.O., Kurbanova Z.Sh. Modern diagnostic methods for early detection of cervical diseases // Eurasian Journal of Media and Communications. – 2022. – Т. 8. – С. 23-29.

19. Navruzova N.O., Karshiyeva E. E., Kattakhodjayeva M.Kh., Ikhtiyarova G.A. Methods for diagnosing diseases of the uterine cervix //Frontiers in Bioscience-Landmark. – 2022. – Т. 27. – №. 1. – С. 20-28.

20. Navruzova N. O. Clinical and laboratory aspects in the assessment of neck diseases uterus //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 6. – С. 519-527.

21. Ikhtiyarova G.A., Karshiyeva E. E., Navruzova N.O., Karimova G.K., Tosheva I.I. Treatment of different vulvaginitis in women with cervical and genital inflammatory diseases //Frontiers in Bioscience-Landmark. – 2022. – Т. 27. – №. 1. – С. 20-28.

22. Наврузова Н. О., Ихтиярова Г. А. Бухаро вилоятида яшовчи бачадон бўйни патологии билан хастланган аёлларнинг ретроспективно таҳлили //Амалий ва тиббиёт фанлари илмий журнали. – 2022. – Т. 1. – №. 6. – С. 193-202.

23. Наврузова Н.О., Ихтиярова Г.А., Каршиева Э.Э. Бачадон бўйни рак олди касалликлари дифференциал диагностикасини такомиллаштириш усули. Услубий тавсиянома. Бухоро, 2022 й.

24. Наврузова Н.О., Ихтиярова Г.А., Муминова Н.Х. Бачадон бўйни дисплазияси бор бўлган аёлларни эрта ташхислаш алгоритми. №DGU 12142 Гувоҳнома.28.10.2022.

Avtoreferat “Durдона” nashriyotida tahrirdan o‘tkazildi hamda o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlarning mosligi tekshirildi



Bosishga ruxsat etildi: 23.10.2024 yil. Bichimi 60x84 1/16 , «Times New Roman»
garniturada raqamli bosma usulida bosildi,
Shartli bosma tabog‘i 3,5. Adadi: 100 nusxa. Buyurtma №659.
Guvohnoma AI №178. 08.12.2010.

“Sadriddin Salim Buxoriy” MCHJ bosmaxonasida chop etildi,
Buxoro shahri, M.Iqbol ko‘chasi, 11-uy, Tel.: 65 221-26-45