

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ОРТИКОВА ХИЛОЛА УБАЙДИЛЛАЕВНА

**БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИ РЕЦИДИВИНИ ТАШХИСЛАШДА
ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ортикова Хилола Убайдиллаевна

Бачадон буйни саратони рецидивини
ташхислашда замонавий
ёндашув.....

3

Ортикова Хилола Убайдиллаевна

Современные подходы к диагностике
рецидива рака шейки
матки.....

21

Ortikova Hilola Ubaydillaevna

Modern approaches to the diagnosis
of recurrent cervical cancer

41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

44

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ОРТИКОВА ХИЛОЛА УБАЙДИЛЛАЕВНА

**БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИ РЕЦИДИВИНИ ТАШХИСЛАШДА
ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа фанлари доктори(PhD) диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Tib658 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертациянинг автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш саҳифасида (www.sammi.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталига (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбар:

Джураев Миржалол Дехканович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Кайдарова Диляра Радиковна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мухамедаминов Шухрат Каримджанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Бухоро Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2022 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази).

Диссертация билан Онкология ва радиология республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов

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

А.А. Адилходжаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлар доктори, доцент

М.Х. Ходжибеков

Илмий даражалар берувчи илмий семинар
раиси, тиббиёт фанлар доктори,
профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг автореферати)

Диссертация мавзусининг долзарб лигивазарурати. Дунёда бугунги кунда бачадон бўйни саратони аёллар онкологик касалликлари орасида етакчи ўринни эгаллайди. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунёда «...ҳар йили 600 мингдан ортиқ аёллар бачадон бўйни саратони (ББС) билан хасталаниб, касалликдан 300 мингга яқин холларда ўлим қайд этилади...».¹ Бачадон бўйни саратонинг тез авж олиб бориши ва метастаз беришга мойиллиги, радикал жарроҳлик амалиёти билан биргаликда кимётерапия ҳамда нур терапиясини қўллаш заруриятини туғдиради. Айни пайтда бачадон бўйни саратони ташхисланган беморлар периферик қонида онкомаркерларни миқдорини баҳолаш, даволаш ҳажмини танлаш, касаллик кечишини башоратлаш, ўсманинг турли гистологик шаклларида беморларнинг яшовчанлигини аниқлаш тиббиётда ечими топилиши зарур бўлган муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда бачадон бўйни саратонини эрта ташхислашни мукамаллаштириш ташхисот усуллариини такомиллаштирилганига қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада бачадон бўйни саратонини симптомсиз кайталанишини олдини олиш учун диагностик колпоскопияни қўллаш, ўсманинг хавфлилик даражасини ташхислашда СДЗ ва СД20 маркерларини баҳолаш, ўсмалар верификацияси самарадорлигини ошириш ва самарали даволаш тартибинини амалиётга татбиқ қилиш чора – тадбирлари комплексини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, хавфли ўсма касалликларини камайтиришга қаратилган вазифалар белгиланган. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ногиронликнинг олдини олиш...»² каби вазифалар қўйилган. Ушбу вазифалар келиб чиққан ҳолда бачадон бўйни саратонини иммуногистокимёвий таҳлил асосида эрта босқичда ташхислаш ва самарали жарроҳлик амалиётини амалга оширишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касалликни кайталанишини ва ўлим кўрсаткичинини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомил-

¹Brölmann H, Tanos V, Grimbizis G, Ind T, Philips K, van den Bosch T, et al. Options on fibroid morcellation: a literature review. Gynecol Surg [Internet]. 2015 Feb 7; 12(1): 3–15

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

лаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида» Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866–сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фанватехнологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий маълумотларининг таҳлили кўрсатишича, бачадон бўйни саратонининг қайталаниш даражаси кенгайтирилган ташрихдан кейин 6,5% ва нур терапиясидан кейин 26,2% ни ташкил қилади. Дунё бўйича бачадон бўйни саратони (ББС) дан касалланиш ва ўлим даражасининг ўсишга мойиллиги, бу касаллик қайталаниши профилактикасининг самарали усуллари излаш, башоратлаш мезонлари ва хавф омилларини аниқлаш, эрта ташхислаш, даволаш режасида илмий тадқиқотлар олиб бориш ҳамда излаш заруратини аниқлайди. Сўнгги икки ўн йилликда дунёнинг аксарият ривожланган давлатларида ушбу патологиядан касалланиш ва ўлим камайган, эҳтимол бу скрининг дастурини фаол амалга ошириш ҳамда ўз вақтида даволаш билан боғлиқ бўлиши мумкин (Алмухамедова Б.Г., Тилляшайхов М.Н (2018)). Аммо таъкидлаш жоизки, ривожланмаётган давлатларда бу кўрсаткич ўзгармаган ёки ўсишга мойиллиги бор. Аммо ривожланган давлатларда касалланиш ва ўлим ўртасидаги мавжуд тафовут, қишлоқда яшовчи аҳоли, шунингдек, аҳолининг кам таъминланган қатламига ББС ривожланиш хавфи характерли деб ҳисоблайди.

Ўзбекистонда профессор Н.Э.Атаханова (1998), профессор Н.Ш.Юлдашевалар (2002) аёллар бачадон бўйни саратонини ташхислаш ва даволаш, т.ф.д.Н.Н.Захирова (2019) маҳаллий тарқалган бачадон бўйни саратонини даволашда янги тавсиялар берган (Захирова Н.Н., Тилляшайхов М.Н., Ахмедов О.М., Бойко Е.В., 2018). ББСнинг онкоэпидимиологик жиҳатлари тўғрисидаги Б.Г. Алмухамедованинг тадқиқот натижалари чоп этилди (Захирова Н.Н., Тилляшайхов М.Н., Ахмедов О.М., Бойко Е.В., 2018), бироқ, бачадон бўйни саратонини эрта ташхислашни яхшилашда цитогенетик ва иммуногистокимёвий таҳлил амалга оширилмаган.

Муқаррар даволашнинг етишмаслиги аёлларни касалликдан азият чекиши ҳамда ўлимига олиб келади, бу албатта оила ва давлат учун нохуш ҳолатни келтириб чиқаради. Республикада мавжуд адабиётларда кўрсатилишича, динамикада башоратловчи кўрсаткичларини эрта ҳисоблашни баҳолаш билан ББС қайталаниш хусусиятларини ўрганиш бўйича

илмий тадқиқотлар ўтказилмаган. Шу билан бирга, мазкур ишда 5 йил давомида ўрганилган беморларда ББС нинг қайталанишини ташхислаш ва даволаш бўйича республика онкологик муассасаларининг тиббий ҳужжатлари таҳлили асосида тадқиқот ўтказилди. Бачадон бўйни саратони, ўсмаларининг паст частотада учраши, ҳар хил гистологик шаклларнинг мавжудлиги, касалликни эрта ташхислаш ва скрининг қилинмаганлиги даволашда ягона тактикани қўллаш имкониятини йўқ қилади, бу ўз навбатида кейинчалик ушбу муаммога бағишланган тадқиқотлар олиб бориш заруратини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №5003101 «Турли экологик шароитларда аёллар касалликларининг хавфини эрта ташхислаш, даволаш ва башоратлашни замонавий усуллар ёрдамида баҳолаш тартибини ишлаб чиқиш» (2018-2022 йй) мавзусидаги амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бачадон бўйни саратони рецидивини эрта ташхислаш ва такомиллаштиришга қаратилган таклиф ҳамда тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

комплекс даволашдан сўнг бачадон бўйни саратонинг симптомсиз қайталанишини эрта диагностикаси учун ноинвазив усулларни қўллаш самарадорлигини баҳолаш;

бачадон бўйни саратонинг рецидивини эрта башоратлашда хужайравий иммун жавоб кўрсаткичлари СДЗ ва СД20 маркерларини иммуногистокимёвий усул орқали баҳолаш;

комплекс даволашдан сўнг бачадон бўйни саратонинг симптомсиз қайталанишини эрта ташхисотида кольпоскопия самарадорлигини баҳолаш;

бачадон бўйни саратони билан хасталанган беморларда қайталанишини олдини олиш учун ташхисот алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2012-2018 йилларда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали онкогинекология бўлимида бачадон бўйни саратони ташхиси билан даволанган 87 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бачадон бўйни саратони кузатилган бемор аёлларнинг иммуногистокимёвий онкомаркерлар, гистологик материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларининг ечимини топиш учун клиник, инструментал, функционал, цитогенетик ва иммуногистокимёвий ҳамда статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бачадон бўйни саратонини комплекс даволашдан сўнг асимптом ва клиник олди ўсма қайталанишини эрта ташхислашда, катта визуализация қобилияти мақсадида, морфологик текширувдан олдин кольпоскопия ва МРТ текшируви натижасида амалга ошириш зарурлиги исботланган.

илк бор бачадон бўйни саратони қайталанишини эрта ташхислаш ва кейинчалик даволаш тартибига иммунокомпетент (хужайра иммунитетининг фаоллашиши ҳисобига) СД3 ва СД20 хужайраларнинг башоратловчи омил эканлигини қўллаш мақсадга мувофиқлиги исботланган;

даврий назорат вақтида патологик соҳа биопсияси билан кольпоскопик ўзгаришлар: оқ эпителий, патологик соҳа трансформацияси, «штопор» шаклидаги томирлар тури, бачадон бўйни хавfli ўсмасини белгисиз қайталанишининг шифхонагача бўлган босқичида кузатиладиган янги белгилар эканлиги исботланган;

бачадон бўйни саратонида G1да 1,19 дан G3 да 6,9 гача бўсаға белгилари сурилишининг цитологик таҳлили билан биргаликдаги кольпоскопияда бачадон бўйни саратонини шифхонагача бўлган ташхислашдаги асоратларни исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот натижалари преคลินิก босқичда бачадон бўйни саратонининг қайталанишини эрта ташхислашда аёлларни текшириш ва олиб бориш тактикасини ишлаб чиқиш имконини берган;

бачадон бўйни саратонида СД3 ва СД20 ўз вақтида ташхислаш сифатини яхшилаш, ушбу патологияга чалинган беморларни олиб бориш тактикасини танлаш имконини берган;

бачадон бўйни саратонининг қайталаниш хавфини башоратлашда ИГХ кўрсаткичлари ўзгаришлари аҳамияти очиб берилган;

ишлаб чиқилган индивидуал ёндашув алгоритм бачадон бўйни саратони билан хастланган беморларда нафақат даволаш самарадорлиги ва симптомсиз қайталанишларни олдини олишга, балки беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишига олиб келган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, цитогенетик ва иммуногистокимёвий,инструментал маълумотлардан олинган рақамли маълумотларга асосланган замонавий статистик усуллардан фойдаланиш, халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар, шунингдек назарий ва амалий тадқиқотларнинг етарлилиги ва амалий бажарилишидан олинган натижалар билан таққослаш ва оқилона баҳолаш орқали асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, олинган маълумотлар бачадон бўйни саратони билан хасталанган беморларни дастлабки текшириш босқичларида ташхисотдаги хатоликлар даражасини камайтириш, бачадон бўйни саратонининг турли шакллари эрта ташхислашни яхшилаш ва касалликнинг турли гистологик вариантлари учун жарроҳлик аралашувнинг оптимал вариантини ишлаб чиқиш, беморлар яшовчанлик кўрсаткичини ошириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, тавсия қилинган усуллар мажмуаси цитогенетик ва иммуногистокимёвий текшириш усуллари орқали бачадон бўйни саратонини эрта ташхислаш, жарроҳлик аралашувнинг оптимал ҳажмини баҳолаш, назорат кольпоскопиянинг муддати ва тартибини белгилаш касалликни эрта ташхислаш ва даволаш тактикасини тўғри танлаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Бачадон бўйни саратони рецидивини эрта ташхислашни мукамаллаштиришда кольпоскопик ва иммуногистокимёвий таҳлил усуллари аҳамиятини баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

Бачадон бўйни саратони рецидивини эрта ташхислашни мукамаллаштиришда кольпоскопик ва иммуногистокимёвий таҳлил усуллари ёрдамида олинган илмий натижалар асосида «Бачадон бўйни саратони рецидивини эрта ташхислаш» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 октябрдаги 8н-д/377-сон маълумотномаси). Натижада аёлларда бачадон бўйни саратони рецидивини эрта ташхислашда кольпоскопик ва иммуногистокимёвий таҳлил усуллари ёрдамида олинган натижаларни таҳлил қилиш касалликни даволаш тактикасини танлаш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

Бачадон бўйни саратони рецидивини эрта ташхислашни мукамаллаштиришда кольпоскопик ва иммуногистокимёвий таҳлил усуллари аҳамиятини такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро ва Жиззах вилоятлари филиалларининг клиник амалий фаолиятига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 18 июндаги 08-09/195-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши бўйни саратони рецидивини ташхислашда кольпоскопия ёрдамида мақсадли биопсияни утказиш диагностик аҳамиятга эга бўлиб, касаллик қайталанишини башоратлаш омили ҳисобланади, бачадон бўйни саратонида иммуногистокимёвий маркер кўрсаткичи СД3 ва СД20 текшириш, бачадон бўйни саратони рецидивини аниқлаш, даволаш тактикасини танлаш ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 124 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари тараққиётининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиш бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Бачадон бўйни саратонини ташхислаш ва даволашнинг замонавий жиҳатлари»** деб номланган биринчи бобида бачадон бўйни саратонининг келиб чиқишида этиологик омилларни ёритувчи маҳаллий ва хорижий адабиёт манбалари, касалликни ташхислаш ва самарали баҳолаш усуллари таҳлил қилинган. Бачадон бўйни саратонини эрта ташхислашда иммуногистохимевий усулларнинг аҳамияти очиб берилган ҳамда эрта ташхисотнинг долзарб вазифалари белгиланган.

Диссертациянинг **«Бачадон бўйни саратонини ташхислашнинг усул ва материаллари»** деб номланган иккинчи бобида 2012-2018 йилларда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (РИО ва РИАТМ)нинг Самарқанд филиалига мурожаат қилган 87 нафар беморнинг текширув ва даволаш натижалари келтирилган. Тадқиқот мақсад ва вазифаларидан келиб чиқиб, барча беморлар 2 гуруҳга бўлинди. Биринчи –назорат гуруҳига уч йил мобайнида қайталанишсиз ҳар хил кетма-кетликда комплекс даволанган, бачадон бўйни саратони (ББС) кузатилган 32 (36,78 %) нафар бемор киритилди. Иккинчи гуруҳни шундай ташхисланган 55 (63,22 %) нафар бемор ташкил қилган бўлиб, уларда комплекс ва комбинацияланган даволанишдан кейин клиник босқичгача касалликнинг эрта қайталаниши аниқланган.

Беморлар ёши 27,2 дан 63 ёшгача бўлиб, уларнинг ўртача ёши $55,2 \pm 2,21$ ёшни ташкил қилди.

Касалхонага ётқизилгунга қадар касаллик давомийлиги қуйидагича кузатилди: 49 (56,3%) нафар беморда 3 ойгача, 15 (17,2%) нафар беморда 3 ойдан 6 ойгача, 12 (11,5%) нафар беморда 6 ойдан 9 ойгача ва 5 (5,7) нафар беморда 10-12 ой бўлган. Бундан кўриниб турибдики, беморларнинг катта қисми 6 ойгача бўлган муддатда касалхонага келган.

Касаллик анамнезини ўрганишдан аниқландики, касалхонага ётқизилгунга қадар фақат 64 (73,5%) нафар беморда тўғри ташхис қўйилган, қолган 23 (26,4%) нафар беморда эса бачадон бўйни ўсмаси ташхиси РИО ва РИАТМ Самарқанд филиали поликлиникасида гинекологик текширувда ташхисланган. РИО ва РИАТМ поликлиникасига мурожаат қилгунга қадар

деярли барча беморлар бачадон бўйни сурункали яллиғланиши бўйича қандайдир даволанган.

Ўсманинг ўсиши таҳлил қилинганда 51(58,6%) нафар беморда энг кўп ҳолатда ўсманинг экзофит шакли, 20 (22,9%) нафар беморда эндофит шакли ва 16(18,4%) нафар беморда ярали шакли аниқланган.

Касаллик башоратида ўсманинг гистологик тури ва унинг дифференциация даражаси муҳим аҳамиятга эга. 28% беморда G1 дифференциация даражаси, 46% беморда – G2, 26% беморда эса – G3 дифференциация даражаси аниқланди.

Ўсма жараёни тарқалганлигини аниқлаш учун диагностик текширувлар: ультратовуш текшируви, кольпоскопия, рентгенологик текширув, компьютер ва магнит-резонанс томография, шунингдек биопсия ҳамда ташрих материалининг морфологик текширувлари ўтказилди.

Ультратовуш текшируви «S22 Exp» фирмасининг (Германия) «SonoScore» аппаратида ва стандарт серошкалали сканирлаш усули бўйича «MEDISON» фирмасининг 3,5; 5; 7,5 МГц частотали «SONOASE 4800» датчикларида ўтказилди. Ўсма инвазиясини аниқлаш мақсадида қовурға билан қорин орасидаги томирларда импульс-тўлқинли доплерография тартибда 3,5 МГц датчик ёрдамида «Sone-100» (HuletMaker, АҚШ) аппаратида ўтказилди. Тубус диаметри (Шарьер бўйича) эндоскопда («KarlStorz» ишлаб чиқариш фирмаси ГББХ, Туллингген, Германия) цистоскопия ўтказилди. Цистоскопия нафақат ўсманинг ўсишини, балки унинг характерини, жойлашиши ҳамда ҳажмини, баъзан эса сийдик пуфаги деворлари инфилтратция даражасини ҳам аниқлашга имкон беради.

Рентгенологик текширув «Siemens» фирмасининг (Германия, 1998) сериоскопида ўтказилди. Кўкрак хужайралари умумқабул қилинган методика бўйича текширилди.

Экскретор урография ҳам шу аппаратда 5, 15 ва 25 дақиқаларда буйракнинг экскретор вазифасини ўрганиш билан умумқабул қилинган методика бўйича олиб борилди.

Компьютер томография компьютер томографиянинг 3- авлоди SOMATOM AR.TX («Simens», Германия) да ўтказилди. Буйракдан ташқари, ошқозонности беzi, жигар, талок, жигардан ташқари ва жигар ичи ўт томирлари, орқа қори пардаси лимфатомирлари ҳам текширилди.

Беморларнинг МР-томографияси «Siemens» фирмасининг (Германия) Magnetom Open / Viva аппаратида 0,2 Т магнит майдони кучланишида ўтказилди. Текширув T1 spin-echo (SE) тартибда коронар, сагитал ва аксиал тасвирларда ярим тасвир кўринишда ўтказилди. Бундай текширувнинг заруратига ушбу соҳадаги анатомик тузилишнинг мураккаблиги, уларнинг ўзаро фазовий жойлашишини баҳолашни талаб қилувчи деталларнинг кўплиги сабаб бўлади. Текширув пайтида бемор нейтрал орқа томон ҳолатида ётади. ҳамма тасвирларда кесмалар қалинлиги (SL) 3-5 мм, кесмалар ўртасидаги масофа (SP) 1-2 мм, кесмалар миқдори 12-16 аниқланди. Текширувга кетган умумий вақт 20-25 дақиқани ташкил қилди.

Қон ва сийдикнинг умумий клиник таҳлили; қоннинг биокимёвий

кўрсаткичлари, коагулограмма жиддий текширилди.

Ректоскопия барча беморларда ташрихдан олдинги тайёргарликнинг бир қисми сифатида жараённинг тарқалганлиги, сийдик пуфагида инвазия борлигини аниқлаш учун ўтказилди.

Барча беморлар мажбурий тартибда электрокардиографик текширилди.

Гистологик текширув. Барча беморларда касаллик қайталанишига кольпоскопик ва цитологик шубҳа билан ташхис қўйилганидан кейин гистологик текширув билан биопсия ўтказилди. Ван Гизон, Конго қизил бўйича гематоксилин ва эозин, пикрофуксинда бўйаш билан серияли парафин кесмалари (15 дан 20 гача ҳар бир кузатув учун) гистологик ўрганилди. Препаратлар 10×, 20×, 40× окулярни катталаштириш билан рангли микроскопда кўрилди.

Умумморфологик кўриниш рангли оптик «Leуca» микроскопда гематоксилин ва эозинда бўйланган препаратларда ўрганилди.

Ташрих материали ООО «PremiumDiagnostics» лабораториясида иммуногистохимёвий (ИГК) текширилди. Препарат рўйхатга олиш гувоҳномасининг 13.03.2020 й. амал қилиш муддати билан қайд қилиш санаси 13.03.2015, гувоҳноманинг рўйхатга олиш рақами Тв/Х 00058/03/15га эга. Ишлаб чиқарувчи: DakoDenmarkA/S, Dania Dakoproduktionsvej 42, DK-2600 GlostrupDenmark. Парафин блоклардан қалинлиги 4мм бўлган серияли кесмалар тайёрланди, силанланган шиша идишларга жойлаштирилди ва хона ҳароратида бир кун давомида қуритилди. Кесмаларни бўйашдан олдин термостатга вертикал ҳолатда жойлаштирилди, 55°C ҳароратда 60 дақиқа ушланди. Шундан кейин орто-ксиллда (2 та контейнердан иборат батареяда ҳар бири 10 дақиқадан) депарафинизация қилинди, паст концентрацияли этил спиртида (3 та контейнердан иборат батареяда ҳар бири 3 дақиқадан) регидротация қилинди ва тозаланган сувда ювиб, чайқалди. Кесмалар солинган шиша идиш иситилган ниқобланган буферга ўтказилди ва 98°C ҳароратдаги сув парида 30-40 дақиқа аралаштирилди.

Кесмалар ретриверда 120°C ҳароратдаги 0,01М цитрат буфер эритмасида 20 дақиқа мобайнида инкубация қилиш орқали антигенлар ниқоби очилди. Эндоген пероксидаза 3% водород перикиси эритмасида 10 дақиқа мобайнида кесмалар қайта ишланганда блоклаб қўйилди. Бирламчи р53 (клон М1В-1, «Dako») антитанани 1:400 эритиш 20 дақиқа давомида хона ҳароратида эритилиб инкубация қилинди. Стрептавидин -биотинли пероксидаз усулида («Dako», LSAB + KitHRP) иммун бўялди, хромоген сифатида 3,3-диаминобензидин («Dako», LiquidDAB+) эритмасидан фойдаланилди. Ядро фонини бўйаш учун гематоксилиндан фойдаланилди. Салбий назорат бирламчи антитаналарсиз амалга оширилди. Ҳар бир ҳолатда х400 катталигида ўсма зичлигига (мустаҳкамлиги) боғлиқликда 6-15 кўриш майдонида 1000 ўсма хужайралари текширилди. Ижобий бўйланган ядролар микдори аниқланди. Детекцион тизим сифатида EnVision (Dako) полимер тизим ҳаракталантирилди.

Онкологияда ҳаёт сифатини баҳолаш, ўсмаларга қарши даволанишга жавобан умумий ва касалликнинг қайталанишисиз яшаб кетишни аниқлаш

билан бир қаторда даволаш самарадорлигининг муҳим мезонларидан бири ҳисобланади.

Биз беморларнинг умумий ҳолатини Карновский шкаласи бўйича баҳоладик.

Тизимли кимётерапия қуйидаги чизма бўйича олиб борилди: 1 кунда цисплатин 75 мг/м^2 , фторурацил 500 мг/м^2 3 ойд ҳар 1-3 кунлари 4 курс давомида ўтказилди. Нур терапияси ташрихдан кейин 3-4 ҳафта ўтгач ташрихдан кейинги даврда ўтказилади.

Нишоннинг (СТV) клиник ҳажми: олиб ташланган ўсманинг ўрни, кин чўлтоғида параметрия соҳаси, минтақавий лимфа тугунлари (қулфланган, ички ва ташқи), шунингдек, орган чегарасидан 7-15 мм ўтиб умумий қорин билан қовурға ўртасидаги лимфа тугунлари аниқланди.

Нурланиш ҳафтада ҳар куни 5 марта РОД 2Гр, СОД 46-50Грей ўтказилди. Ички бўшлиқ брахитерапияси А-28-30Грей нуқтада СОД ҳафтада 1 марта ^{192}Ir РОД 7-7,5 Грейх4 фракция радиактив манба аппаратида олиб борилди. Бириккан ЛТ да СОД курси 80-90грей, Б 60 Грей нуқталарида ўтказилди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни саратони қайталанишини кўриниш усулларининг қиёсий тавсифи**» деб номланган учинчи бобида бачадон бўйни саратони қайталаниши (ББСК) гумон қилинган 87 нафар бемор маълумотлари ўрганилган.

ББС қайталаниши ташхисланган 55 нафар беморда трансвагинал ультратовуш текширувида касалликнинг тараққий этаётганлик белгилари аниқланди. Локал қайталанишда ўсма қийшиқ ва аниқ бўлмаган контурлар билан нотўғри шаклларда мустаҳкам, гипоэхоген пайдо бўлгандек кўринди. 6 (10,9%) ҳолатда қайталаниш эхонегатив бўлиб, КП ёрдамида морфологик текширилганда тасдиқланди.

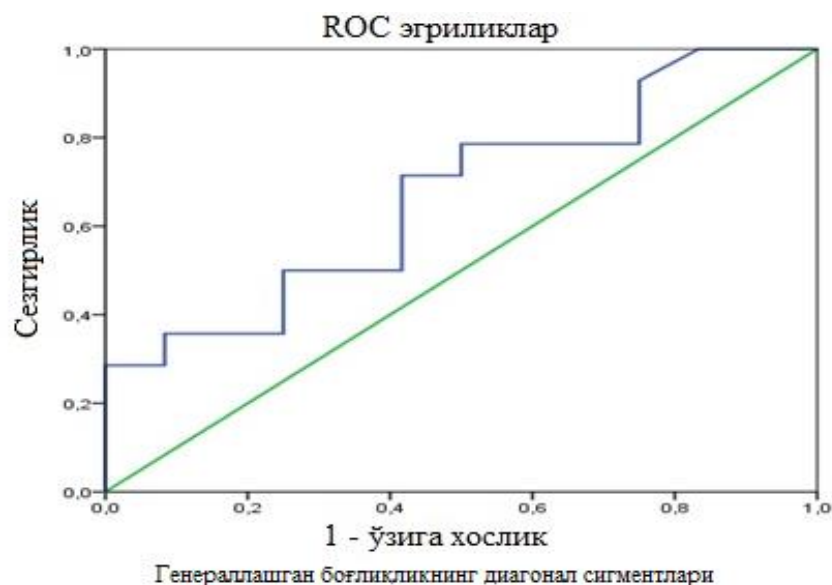
Локал қайталаниш 16 (29%) кузатувда ташхисланди. 1,0 смгача бўлган ўсманинг қайталаниши 10 (20%) беморда, 1,0 дан 2,0 смгача бўлгани 12 (21,8%) нафар беморда, 2,0 см дан каттароғи 18 (32,7%) беморда аниқланди. Биринчи гуруҳда ёмон салбий натижа 6 нафар беморда кузатилди (1-жадвалга қаранг).

Трансвагинал УТТ натижалари даражаси ROC-таҳлил йўли билан гистологик текширув натижаларига солиштириб баҳоланди. ROC-эгрилиги бачадон бўйни саратони қайталанмаган тоифалаштирилган беморлар фоизига боғлиқлиги кўрсатилди.

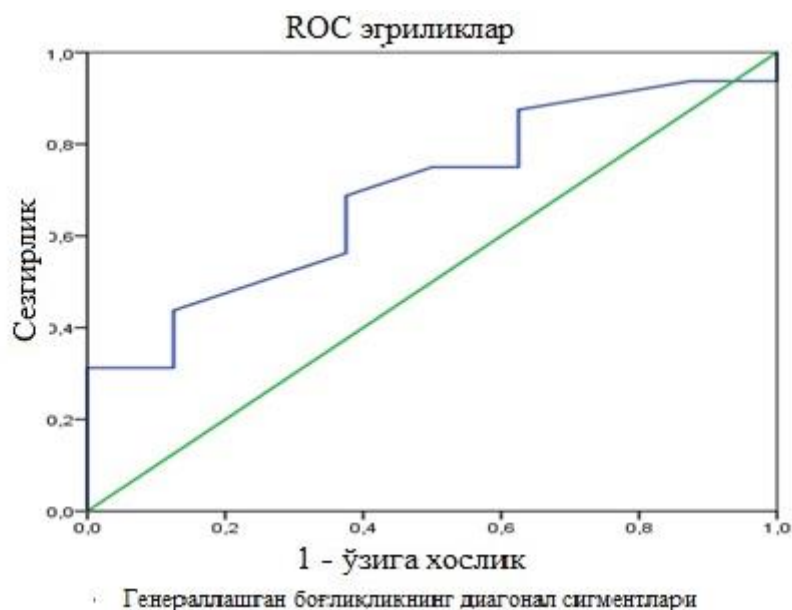
**Гистологик верификация натижалари билан таққослашда
трансвагиналультратовуш ташхисоти (ТВУТТ) натижаларининг
аҳамиятини баҳолаш (n=55)**

қайталаниш ўлчами	Аниқ мусбат	Аниқ манфий	Эхтимол мусбат	Эхтимол манфий
1 смгача	8	4	4	1
1-2 см	9	7	4	4
2 см ва ундан катта	10	5	6	5
аниқланмаган	0	1	2	3

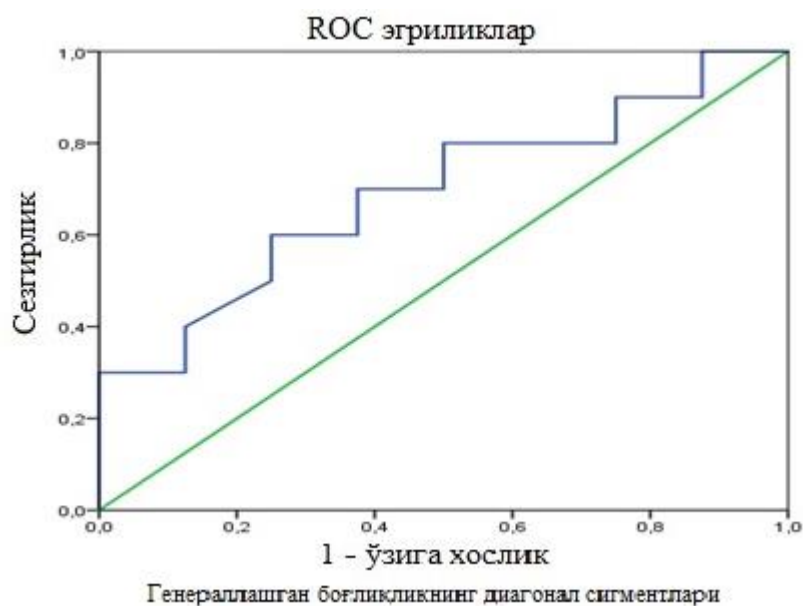
Башоратловчи моделда қайталаниш ўлчами 1 см гача бўлганда ROC-эгри (AUC) чизик остидаги майдон 0,670 (0,460–0,879), 1 дан 2 смгача бўлганда 0,691 (0,475-0,908), қайталаниш ўлчами 2 смдан катта бўлганда 0,694 (0,447-0,941) ни ташкил қилди, бу башоратловчи қобилиятнинг пастлигидан дарак беради. ББСҚ кузатилган беморларнинг ультратовуш текширувида кўрсатишича, ТУЗС сезувчанлиги 2 см гача бўлган қайталанишни аниқлашда 55%, 2 см – 35%, 1 см гача– 10,0% ни ташкил қилган (1, 2, 3-расмлар).



1 –расм. Ультратовуш ташхисотида 1 смгача ўлчамдаги ББС қайталаниши ўзига хослигининг ROC эгри кўрсаткичи



2 –расм. Ультратовуш ташхисотида 1 смдан 2 смгача ўлчамдаги ББС қайталаниши ўзига хослигининг ROC эгри кўрсаткичи



3-расм. Ультратовуш ташхисотида 2 смдан катта ўлчамдаги ББС қайталаниши ўзига хослигининг ROC эгри кўрсаткичи

ББС қайталаниши 17(30,9%) нафар беморда кўпинча қин чўлтоғи куполасида, 3(5,4%) нафар беморда қин чўлтоғи ва тўғри ичак деворида, 4 (7,2%) беморда ўнг девор бўйлаб қиннинг учдан ўрта қисмида жойлашганлиги кольпоскопияда биопсия олиб текширилганда аниқланди. 7 (12,7%) беморда касалликнинг паравезикал хужайрада, сийдик пуфағи девори ва уретрада жойлашгани аниқланган, бу маълумотлар МРТ да тасдиқланди. ББС локорегионар қайталаниши 19 (34,5%) нафар беморда қин чўлтоғида мустахкам ўсманинг мавжудлиги ва қорин қовурға оралиғи лимфа

тугунларини метастатик шикастланиш билан тавсифланди. Тадикотимизда локал ва минтақавий қайталаниш диагностика маълумотлари ультратовуш текширувидан олинган маълумотлар билан текширишнинг бошқа методларидан фойдаланиб олинган маълумотларга мос келди.

Бачадон бўйни саратони қайталанишининг касалхонагача бўлган босқичдаги ташхисотида МРТ самарадорлиги натижалари. Қин чўлтоғида маҳаллий қайталанишнинг типик МРТ кўриниши 14 (24,5%) беморда аниқланди, Т2 тартибида сигналнинг ўртача интенсивлиги билан бачадон бўйни қин чўлтоғида ғадур-будур ҳосила сингари текширилди. Қинда қайталаниш 4 (7,2%) ҳолатда тугунли ҳосила турига эга бўлиб, қиннинг пастки уч қисмига жойлашган, кольпоскопияда цитологик усул билан текширилиб, уларнинг метастатик характерини ифодалашга имкон беради.

2-жадвал

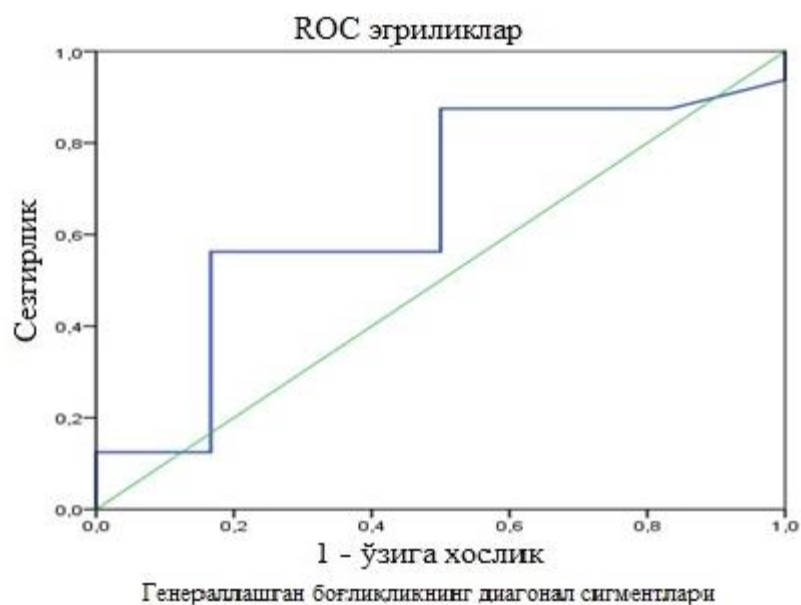
МРТ натижаларининг морфологик текширув натижалари билан солиштиришда баҳолаш натижалари

Якуний ташхис	Аниқ мусбат	Аниқ манфий	Эхтимол мусбат	Эхтимол манфий
1 смгача	2	19	1	0
1-2 см	5	15	1	1
2 см ва ундан кўп	7	11	2	2

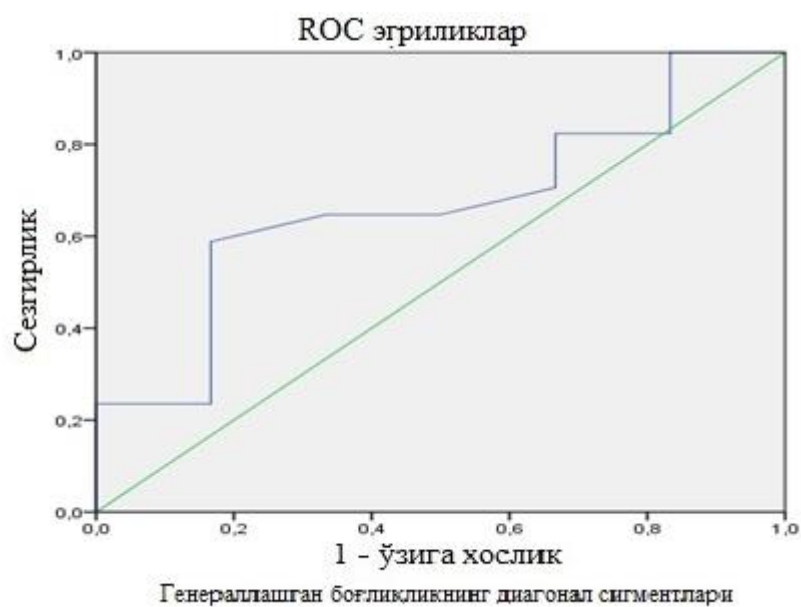
Материалнинг гистологик/цитологик текширув маълумотларига кўра, бачадон бўйни қин чўлтоғида 1 см гача бўлган ўсманинг қайталаниши 2 ҳолатда, 1-2 см 7 ҳолатда, 2 см дан каттароғи 13 ҳолатда аниқланди. МРТ натижаларини баҳолашда ҳақиқий салбий 11 ҳолатда, ҳақиқий ижобий 7 ҳолатда, ёлғон салбий ва ёлғон ижобий 4 ҳолатда кузатилди (3-жадвал).

ББСҚ кузатилган беморлар магнит резонанс томография натижаларининг қиёсий баҳолашдан олинган маълумотлари шуни кўрсатдики, 1 см гача бўлган ўсманинг қайталанишини аниқлашда МРТ сезувчанлиги 87,5%, 1-2 смда – 94,1%, 2 смдан ортиқроғида – 94,1% ни ташкил қилди. 1 см гача бўлган ўсманинг қайталанишини аниқлашда МРТ ўзига хослиги 83,3%, 2 смгача - 83,3% ва 2 смдан каттароғи – 80,3%га тенг. МРТ нинг диагностик аниқлиги 2 смдан каттароғида - 95,4, 1-2 см - 90,9% ни ташкил қилди.

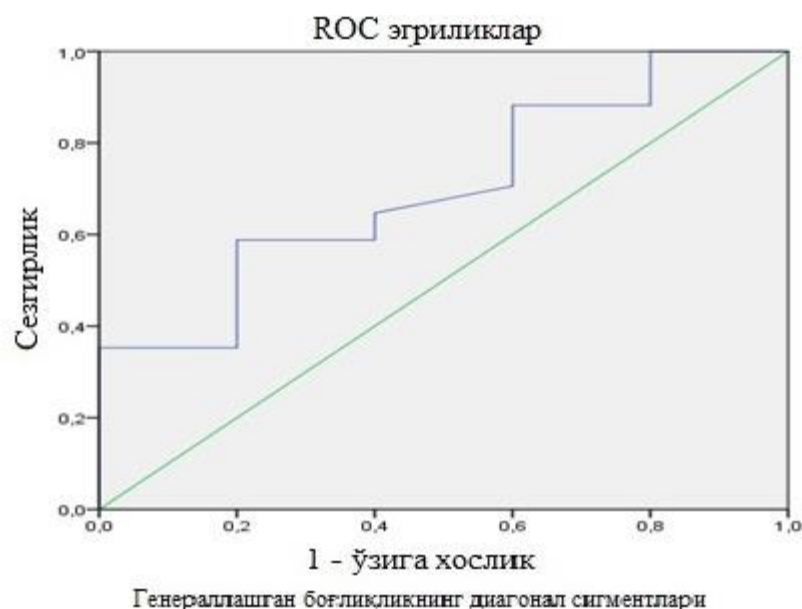
Натижаларни баҳолаш ROC-таҳлилдан фойдаланиш билан олиб борилди. Башоратловчи моделда қайталаниш ўлчами 1 см гача бўлганда ROC-эгри (AUC) чизик остидаги майдон 0,651 (0,383–0,919), 1 дан 2 смгача бўлганда 0,667 (0,423-0,910), қайталаниш ўлчами 2 смдан катта бўлганда - 0,700 (0,452-0,948)ни ташкил қилди, бу башорат қобилятининг пастлигидан дарак беради (4,5,6-расмлар).



4-расм. МРТда 1 смгача ўлчамдаги ББ қайталанишида ўзига хос ROC эгри кўрсаткичи



5 –расм. МРТда 1-2 см ўлчамдаги ББ қайталанишида ўзига хос ROC эгри кўрсаткичи



6 –расм. МРТда 2 смдан катта ўлчамдаги ББ қайталанишида ўзига хос ROC эгри кўрсаткичи

Касалхонагача бўлган босқичда бачадон бўйни саратони ташхисотида кольпоскопия самарадорлигининг натижалари. Барча беморларда кольпоскопия, айримларида бир неча марта ўтказилди. Қайталанишга шубҳа қилинганда цитологик ва гистологик текширув ўтказилди. Биринчи гуруҳда фақат 4 ҳолатда қайталанишга шубҳа қилинганда цитологик ва битта гистологик текширув ўтказилди, бунда салбий натижа олинди. Иккинчи гуруҳда 46 нафар беморга CIN 3 ёки қайталаниш ташхиси қўйилди, зудлик билан гистологик текширилди, иккинчи гуруҳда 6 беморда қайталаниш аниқланмади, аммо бунда цитология натижалари бўйича гистологик текширув тавсия қилинди.

ББСҚ кузатилган беморларнинг кольпоскопик текшируви кўрсатишича, 1 см гача бўлган қайталанишни аниқлашда сезувчанлик 95%, 1-2 см – 90,9%, 2 см дан катта – 93,2% ни ташкил қилади. 1 см гача бўлган ББСҚ аниқлашда аниқлик 76%, 1-2 см – 80%, 2 см – 82% ни ташкил қилди. Диагностик ўзига хослик 1 смгача - 60%, 1-2 см – 60%, 2 см – 83,3% га тенг. Шундай қилиб, бачадон бўйни саратонини эрта аниқлаш, шунингдек мақсадли биопсия олиш учун даволанган беморларга кольпоскопия ўтказишни талаб қилиш мумкин.

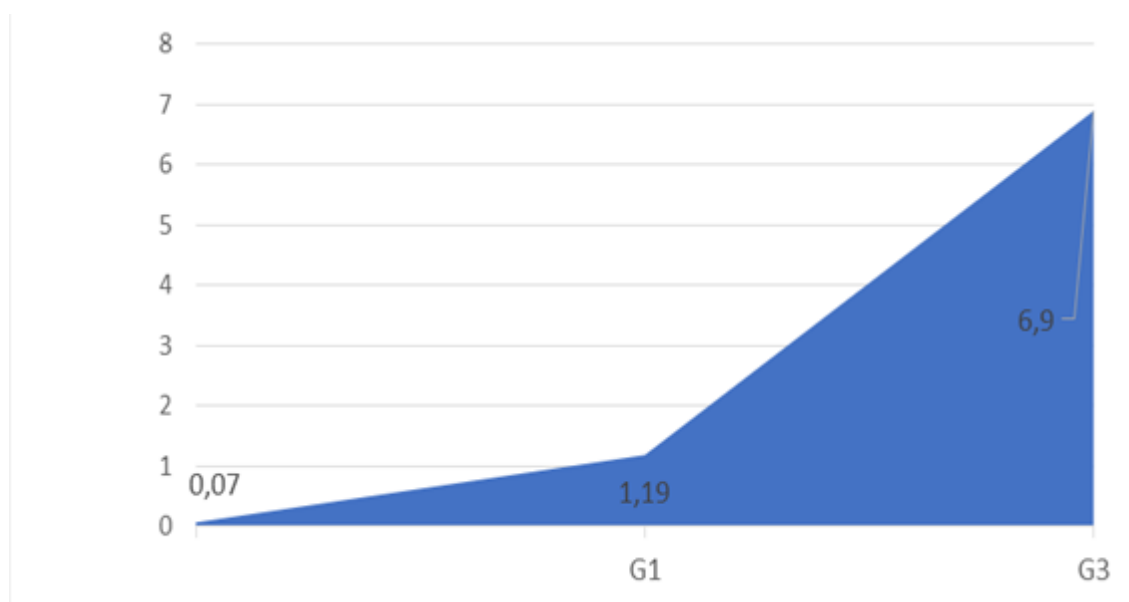
Касалхонагача бўлган босқичда бачадон бўйни саратони диагностикасида диагностик тестларнинг қиёсий тавсифи. Бейс методида ҳар қайси диагностик тестнинг башоратловчи қиймат ҳисобидаги эквивалент ҳисобланди. Ҳар бир усулнинг касалхонагача бўлган босқичда ББСҚ диагностик самарадорлигини қиёсий томондан ўрганишда ижобий башоратловчи қиймат 89,8%, салбий башоратловчи қиймат 78,5% атрофида ўзгариши сингари шундай мезонларга асосландик.

3-жадвал

Қайталаниш кўрсаткичи ҳажмини аниқлашда тестларнинг аҳамияти

Текширув усули	Ижобий эҳтимол, %	Салбий эҳтимол, %	Ижобий башоратли қиймат, %	Салбий башоратли қиймат, %
УТТ	1,97	0,4	72,4	65
МРТ	11,1	0,14	77,8	95,9
Кольпоскопик биопсия	3	0,09	89,8	78,5

Иккинчи гуруҳдаги 46 нафар беморнинг 36 нафарида текширувда қайталаниш G3, 6 беморда –G2, 10 беморда- G1 гистологик мос келди (7-расмга қаранг).



7-расм. Ёмон сифатли ўсма дифференция идентификациясида кольпоскопия эҳтимоллиги корреляциясининг коэффициентлари

Юқоридагиларнинг барчасини умумлаштириб, МРТ ва кольпоскопиянинг дианостик аҳамияти ББС эрта қайталанишини ташхислашда самарали инструмент эканлигини ҳамда ушбу патологияни даволаш билан шуғулланувчи барча клиникалар арсеналида мавжуд бўлиши керак деган хулосага келдик. Замонавий технологиялар комплексини қўллаш ББС кузатилган беморларда локал қайталаниш ва ташрихдан кейинги ўзгаришлар ўртасида аниқ дифференциал диагностика олиб боришга сабаб бўлади. Шундай қилиб, ББС қайталанишларининг дум соҳасида ташхислашда кольпоскопиядан фойдаланилди, бу методнинг самарали эканлигидан дарак

беради.

Диссертациянинг «Бачадон бўйни саратони қайталаниш фаоллигининг морфологик мезонларини иммуногистокимёвий текшириш усулида аниқлаш» деб номланган тўртинчи бобида T26NxMo босқичдаги бачадон бўйни саратони ташхисланган 57 беморнинг ретроспектив текширув натижаларини бердик, улар 2012-2017 йилларда Республика ихтисослаштирилган илмий –амалий тиббиёт маркази ва Самарқанд қилоят филиалида комплекс даволанган. Беморлар шартли равишда 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳни касаллик қайталаниши кузатилган n=31 (54.3%) бемор, 2 –гуруҳни касаллик қайталаниши кузатилмаган n=26 (45,6%) беморлар ташкил қилди. Беморларнинг ўртача ёши $46,4 \pm 5,53$ ни ташкил қилди. Асосий ахборот қуйидаги манбалардан олинган: текширув ва даволаш вақтидаги объектив статус маълумотлари, амбулатория карта таҳлили, касаллик тарихи, ташриҳ журнали, архив маълумотлари, асосий текшириш патоморфологик лаборатория маълумотлари бўлган. Динамик кузатувлар, беморлар билан савол жавоб натижалари, онкологик диспансер ва онкологик кабинетлар маълумотлари.

Қизиқувчан иммун хужайралар, хужайра юзасида ифодаланган аниқ антигенларни аниқлаш учун ИГХ қўлланилди, ундан келиб чиқиб, мос антитанадан фойдаланилганда тўқима антигенини идентификация қилиш мумкин. Фойдаланилган бирламчи антитаналар: (DAKO) – сичқонларнинг одамларга қарши моноклонал антитаналари; CD3 – бу пан-Т-хужайра маркери, CD20 етилган В-хужайраларга экспрессияланади. Т-хужайрага хос антитана CD3 ҳисобланади, В-хужайра маркери сифатида CD20 қўлланилади, у етилган В-хужайра мембранасида экспрессияланувчи негликозилирланган фосфопротеин ҳисобланади. Т- ва В- хужайралари маҳаллий иммун жавобининг бир вақтдаги мувозанатли ўзаро таъсири муҳим. ИГХ VectonDickinson анализаторда оқувчи цитофлюориметрияда ўтказилди. Индекс CD3+/CD20+ формуласи бўйича ҳисобланди. Натижалар лимфоцитларнинг умумий сонидан фоизларда ифодаланди. Иммун хужайралар профилининг зичлиги (мустаҳкамлиги) «0» ва «3» ўртасида балларда қўшимча баҳоланди: «0» лимфоид инфилтратнинг мавжуд эмаслиги, «1+» - паст, «2+» - интенсив ва «3+» -лимфоид фолликулалар билан интенсив инфилтратни ифодалайди.

Кўриш майдонида некрозсиз ва юқори иммун бўялган бешта майдон олинди, якуний соҳада 1 мм^2 инвазив майдонда CD3, CD20 ва позитив хужайралар саналиб, 400 марта катталаштириш билан объектив ёрдамида баҳоланди. Агар аниқ ядрога ўсма намуналари бўлмаса, унда бошқа қисмда 10 та майдон баҳоланади. Ҳар қайси ўрганилган антитана учун иммунреактив ўрни, реактив майдон фоизи ва қайталанувчи ўсма марказида интенсивликни аниқладик. Қуйидаги тарзда ҳисобланди: ўртача балл реактивлик майдони фоизига (РА) интенсивлик (I) баллининг кўпайтиришдан олинди, натижалар бирга қўшилди (умумий балл: $I \times \text{РА}$). Сўнгра бу умумий балл ҳар бир бемор учун бажарилган ядролар миқдори бўйича ҳисобланди. Агар аниқ ядрога ўсма бўлмаса, унда баҳоланмади. Ундан ташқари, ҳар қайси ўсма учун иккита

асосий ядро биопсия намуналарининг ўртача балли ҳисоблаб чиқилди. Фоизлардаги тафовут хи-квадрат мезони ёрдамида ҳисобланди. Ҳар қайси оқсил учун иммун бўяшнинг аҳамияти медиана (диапазон) турида ифодаланди. Баллар йиғиндиси ўртасидаги корреляция Спирмен корреляцион тести ёрдамида ҳисобланди. Гуруҳлар ўртасида иммун бўялган йиғиндилар Манна-Уитни ёки Крускал-Уоллис тестлари ёрдамида таққосланди. Статистик натижалар Бонферрон тузатишларидан фойдаланиб тўғриланди. Кокснинг регрессион модели кўп ўлчовли таҳлилда турли башоратловчи омиллар ўртасидаги ўзаро таъсирни ўрганиш учун қўлланилди. Кўп ўлчовли таҳлилга фақат параметрлар киритилди, бир ўлчовли таҳлилда узоклашган қайталанишсиз яшаб кетиш статистик аҳамиятга эга бўлади. $p < 0,05$ аҳамиятли ҳисобланди. $p < 0,05$ йиғиндида натижалар статистик аҳамиятли саналди. Айрим ҳолатларда 95% ишончлилик оралиғи (интервали) (ИО(ИИ) 95%) деб саналди ва олинган натижаларнинг ишончлилигини аниқлаш учун ундан фойдаланилди. Натижаларимиз CD3⁺ Т-хужайра (медиана: 214,00 (0–999), CD20⁺ В-хужайра (29,50 (0–1152) на 1 мм² миқдори бўйича ўсмалар орасида катта ўзгарувчанликни кўрсатди. CD3⁺ Т-хужайралар миқдори ($S = 0,57$; $p = 0,0001$) ва CD20⁺ В-хужайралар миқдори ($S = 0,51$; $p = 0,0001$) ўртасида, асосан CD3⁺ Т-хужайралар сони ва CD20⁺ В-хужайралар миқдори ($S = 0,71$; $p = 0,0001$) ўртасида тўғри корреляцияни аниқладик. Ушбу хужайраларнинг [лимфоцитлар миқдори (CD3⁺ Т-хужайралар миқдори + CD20⁺ В-хужайралар миқдори) нисбий ўзаро муносабатларининг умумий миқдори ўртасида мумкин бўлган ўзаро боғлиқликни, кейин (CD3/CD20)] номланувчи ўзаро муносабат, беморлар ва ўсмаларнинг клиник-патологик тавсифларини аниқладик (2-жадвал).

Натижаларимиз CD3⁺ Т-хужайра сони ва G статусининг ($p = 0,009$) ёмон сифатлилилик даражаси ўртасида тўғридан тўғри боғлиқлик борлиги; бу хужайралар сони босқичлар даражасининг ($p = 0,04$ и $p = 0,003$) ҳолати билан тескари боғланганлигини кўрсатади. CD20⁺ В-хужайралар миқдори босқич статуси ($p = 0,009$) билан тўғридан тўғри боғланган. Бироқ натижаларимиз қандайдир клиник-патологик тавсиф ва ўзаро муносабатлар ўртасида сезиларли боғлиқликни аниқламади. Лимфоид фолликулалар томонидан интенсив инфилтратни текширишда G-3 ва G-4 ўсмалар асосан қиёслаш даражасида кузатилди, бу касаллик қайталанган гуруҳ 21 (80,7%) беморни, назорат гуруҳида эса 19(61%) беморни ташкил қилиб, статистик ишончли тарзда юқори бўлган ($p \leq 0,05$). 1-гуруҳда юқори ва ўртача-дифференцияланган ўсмада 9(29%) салбий экспрессия аниқланди. Паст ва дифференцияланмаган ўсмада ўртача ва юқори экспрессия VEGF (50%) аниқланди, бу беморларда кейинги кузатувларда локорегионар қайталаниш кузатилди. Гистологик текширувда ББС қин чўлтоғида қайталаниши ўз ўрнига эга бўлган иккинчи гуруҳда 8(30,7%) беморда G-4 билан юқори экспрессия, 6(23%) ҳолатда G-3 билан ўртача экспрессия аниқланди. Паст интенсивлик фақат 1(3,8%) беморда G1 аниқланди. 2-жадвалдан кўринадик, касаллик қайталанишида салбий экспрессия кузатилиб, лимфоид инфилтрат йўқлиги аниқланмади. Беморларда лимфоид инфилтрациянинг юқори зичлиги касаллик

қайталанишига нисбатан нохуш башоратда аниқланди. ББСда лимфоид инфильтрация зичлигининг катталаниши касаллик қайталанишида марказий аҳамиятга эга мутацияга сабаб бўлиши мумкин. Ушбу оқсил гиперэкспрессияси лимфа тугунларда инвазия бошланганлиги ёки метастаз бошланганидан дарак беради. Шундай қилиб, босқичнинг ошиши, жумладан лимфа тугунларида аниқ метастазларнинг ортиши аниқланади.

Шундай қилиб, олиб борилган комплекс даволашдан кейин касаллик қайталаниши ва метастазланиши билан оқсил экспрессиясининг боғлиқлиги кўрсатилди, бу башоратловчи мезонлардан бири бўлиши мумкин. Юқорида таъкидланишича, оқсил экспрессияси ва хужайралар дифференциация даражаси ўртасида корреляцион боғлиқлик мавжуд.

CD20⁺ макрофаглари сони ва CD3⁺ Т-хужайра сони ($r = -0,815$; $p = 0,001$) ёки CD20⁺В-хужайра миқдори ($S = 0,51$; $p = 0,0001$), асосан CD3⁺ Т-хужайра сони ва CD20⁺ В-хужайра миқдори ($S = 0,71$; $p = 0,0001$) ўртасида тўғри корреляция аниқладик. ББС қайталанган беморлар, одатда биоптатларда мавжуд иммун хужайраларнинг паст зичлигига эга бўлган (5-жадвал). Лимфоид инфильтрация зичлиги (мустваҳкамлиги) гистологик кесмаларда текширилди, бунда зичлик (мустваҳкамлик) қайталанишда катта эканлиги аниқланди.

Бачадон бўйни саратони қайталанган ва қайталанмаган беморлар ўртасида хужайравий иммун жавобда иммун хужайра зичлигида (мустваҳкамлиги) бир нечта тафовут аниқладик (4-жадвалга қаранг).

4 -жадвал

N = 26 T2DM / T2DM нисбати бўлган беморлар

Ўсманинг фарқланиши	0 бал		1 бал		2 бал		3бал		Х квадрат	P
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%		
G-1	1	3,85	0	0,00	0	0,00	1	3,85	1,000	0,317
G-2	0	0,00	1	3,85	1	3,85	3	11,54	4,000	0,135
G-3	1	3,85	1	3,85	1	3,85	6	23,08	8,000	0,046
G-4	0	0,00	1	3,85	1	3,85	8	30,77	9,000	0,011
Жами	2	7,69	3	11,54	3	11,54	18	69,23	27,231	0,000

Қоидага кўра, иммун хужайраларнинг энг юқори зичлигига касаллик қайталанмаган беморларга эга бўлган, шу билан бирга икки эсга олинган хужайра кичик турларидаги энг кичик зичлик қайталаниш билан боғлиқлиги аниқланган. Касалликнинг қайталаниши кузатилган беморларимизнинг аксариятида Т-хужайра CD3⁺, В-хужайра CD20⁺ паст миқдори тасвирланган.

Экспрессия ва қайталаниш туридаги CD3⁺, CD20⁺ ўртасидаги корреляция ўртача бўлса ҳам «р» 0,05 кам даражада статистик аҳамиятли

ҳисобланади. Юқори ҳужайравий зичлик ББС да омон қолиш билан боғлиқ, шу билан бирга қайталаниш паст ҳужайравий иммун жавоб билан ҳам боғлиқ.

5-жадвал

Беморларнинг рецидив ва иммун жавоб омиллари бўйича тақсимланиши

Вариант	ББС асоратсиз			ББС асорат биланн			
	abs	M±m,%	P	abs	M±m,%	P	
CD3			Хи-квадрат = 2,615; P = 0,455	CD3			Хи-квадрат = 21,258; P = 0,000
Паст лимфоид инфильтрат	8	30,77±9,05		16	51,61±8,98		
жадвал лимфоид инфильтрат	4	15,38±7,08		2	6,45±4,41		
CD20				CD20			
Паст лимфоид инфильтрат	9	34,62±9,33		12	38,71±8,75		
жадвал лимфоид инфильтрат	5	19,23±7,73		1	3,23±3,17		
Пирсон бўйича Хи-квадрат = 6,036; p = 0,110							

ББС қайталаниши кузатилмаган гуруҳда 30.8% беморда CD3 + инфильтратларнинг паст даражаси, 51.6% беморда CD20 + пастлиги аниқланди. Касаллик қайталанган гуруҳда беморларнинг чегараланган улуши интенсив инфильтрат, CD3+ учун 6.4%, CD20+ учун 3,2% ни кўрсатди. Қайталанишсиз ҳолатлар одатда жуда интенсив иммун инфильтратда намоён бўлди.

Шу билан бирга маҳаллий ҳужайравий иммун жавоб ва қайталаниш ўртасидаги воситасиз корреляция ҳам: CD3 + учун $r_1 = -0,388$, CD20 + учун $r_2 = -0,369$ касаллик тўғрисида маълумот беради. Юқорида эслатиб ўтилган корреляция статистик жиҳатдан $p < 0,05$ даражасида бўлган.

Экспрессия ва қайталаниш туридаги CD3 +, CD20 + ўртасидаги корреляция у ўртача бўлса ҳам «р» 0,05 кам даражада статистик аҳамиятли ҳисобланади. ББС да омон қолишлик юқори ҳужайравий зичлик билан боғлиқ, шу билан бирга қайталаниш сингари паст ҳужайравий иммун жавоб билан ҳам боғлиқ.

CD3 + бир нечта регрессион моделлардан (ANOVA: $F = 10,56$; $p < 0,001$;) фойдаланиш билан қайталанишнинг кучли башорат омили ҳисобланади.

Шундай қилиб, 2 йил мобайнида бачадон бўйни саратони қайталаниши ва қайтарилмаслиги кузатилган беморларда ҳужайравий иммун жавобда асосий тафовутлар намоён қилинди. Иботли тиббиёт нуқтаи назаридан қўшма нур

терапиясидан кейин бачадон бўйни саратони қайталанишининг ривожланиши ва имкониятини баҳолаш масаласининг адъювант иммунотерапияси учун кўп нарсаларга ваъда берувчи ҳисобланувчи натижа сингари CD3 ва CD20 дан потенциал башоратловчи биомаркер сифатида фойдаланиш мумкин ҳамда кўшма нур терапиясидан кейин қайталанишларни башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилди.

ХУЛОСАЛАР

«Бачадон бўйни саратони рецидивини ташхислашда замонавий ёндашув» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Бачадон бўйни саратонини комплекс даволашдан кейин симптомсиз қайталаниш диагностикасида, колпоскопик текширув кўрсаткичлари УТТ ва МРТ га нисбаттан баланд булиб, диагностикасида 1 см гача такрорланиш учун сезувчанлик $95,5 \pm 1,2\%$, ўзига хослиги $60,2 \pm 4,3\%$, аниқлиги $76 \pm 2,8\%$ ташкил этди, УТТ учун эса 1 см гача сезгирлиги $80,0 \pm 2,3\%$, ўзига хослиги $62,5 \pm 3,8\%$, аниқлиги $84,2 \pm 6,6\%$ ни ташкил етди. МРТ курсаткичи сезувчанлик, узига хослик ва аниқлиги $66,7 \pm 3,6\%$, $90,5 \pm 2,3\%$, $83,35 \pm 2,8\%$. Ултратовуш ва МРТ сезиларли даражада муҳим фарқ йўқ эди ($p > 0,05$)

2. CD3+ ва CD20 + ларнинг гиперэкспрессияси ББСнинг қайталаниш ёмон башорат омили бўлиб, бу курсаткич экспрессияси G3-G4 ортади. Лимфоид инфилтрациянинг зичлиги ва даражасини КББСнинг потенциал башоратловчи маркерлари деб қараш мумкин, чунки уларнинг ифодаланиш даражаси дифференциация даражаси билан сезиларли даражада боғлиқ: гиперэкспрессия ошиши дифференциация даражасининг пасайиши билан боғлиқ ($p < 0,05$).

3. КББС симптомсиз кечиши диагностик самарадорлигини қиёсий баҳоланганда қуйидаги курсаткичлар ахамиятли бўлди: ижобий башоратловчи қиймати $89,8\%$, салбий башоратловчи қиймати $78,5\%$, бу эса колкоскопия ўтказиш самарадорлигидан далолат берди.

4. КББС да морфологик ва иммунологик мезонларни баҳолаш уларнинг ўзаро боғлиқлигини кўрсатди. CD20 + макрофаглари ва CD3 + Т хужайралари ($C = 0,57$; $p = 0,0001$) сони орасида тўғридан-тўғри боғлиқлик ва CD20 + В хужайралари ($C = 0,51$; $p = 0,0001$) ҳамда CD3 + Т хужайралари ва сони CD20 + В хужайралари ($C = 0,71$; $p = 0,0001$) ўртасида корреляцион боғлиқлик аниқланди. Қолаверса статистик ахамиятга эга бўлган CD3 + ва CD20 + экспрессияси $z_1 = -2,98$, $p < 0,002$, CD3+; $z_2 = -2,59$, $p < 0,006$ ўртасидаги фарқ қайталаниш бор йўқлигини ифодалайдиган курсаткич бўлиб хизмат қилади.

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

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ
И РАДИОЛОГИИ**

ОРТИКОВА ХИЛОЛА УБАЙДИЛЛАЕВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВА РАКА
ШЕЙКИ МАТКИ**

14. 00.14 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА(PHd) ФИЛОСОФИИ
ПО МЕДЕЦИНСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2021.2.PhD/Tib658

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии

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

Научные руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Джураев Миржалол Дехканович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, академик
Кайдарова Диляра Радиковна
доктор медицинских наук, профессор
Мухамедаминов Шухрат Каримджанович

Ведущая организация: **Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. Адрес: 100174, г.Ташкент, ул.Фаробий, 383 дом. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100174, г.Ташкент, ул. Фаробий, 383 дом. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года.
(реестр протокола рассылки №___ от _____ 2022 года).

М.Н. Тилляшайхов
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор
А.А. Адилходжаев
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент
М.Х. Ходжибеков
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире рак шейки матки является одним из ведущих онкологических заболеваний у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире «...заболевают более 600 тысяч женщин раком шейки матки (РШМ) и в около 300 тысяч случаях регистрируется смерть...»³. Быстрое прогрессирование рака шейки матки и его склонность к метастазированию обуславливают необходимость применения химиотерапии и лучевой терапии в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством. В настоящее время оценка количества онкомаркеров в периферической крови больных раком шейки матки, выбор объёма лечения, прогнозирование течения заболевания, определение выживаемости больных с различными гистологическими формами опухолей являются одной из проблем, которые требуют решения.

В мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на совершенствование методов ранней диагностики рака шейки матки. В связи с этим особое значение приобретают использование диагностической кольпоскопии для профилактики бессимптомного рецидива рака шейки матки, оценка маркеров СД3 и СД20 в диагностике риска опасности опухоли, повышение эффективности верификации опухоли и внедрение эффективных схем лечения в практику.

Для развития медицинской сферы страны, адаптации медицинской системы в соответствии с требованиями мировых стандартов определены задачи, направленные на снижение заболеваний злокачественными новообразованиями. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах для повышения уровня оказания медицинской помощи на новую ступень определены задачи такие как «...повышение доступности и качества оказания специализированных медицинских услуг, дальнейшее реформирование системы экстренной и неотложной медицинской помощи, профилактики инвалидности...»⁴. С учетом этих задач путем совершенствования применения современных технологий при диагностике на ранних этапах и осуществлении эффективной хирургической операции на основе иммуногистохимического анализа рака шейки имеется возможность снижения частоты рецидива заболевания и показателя смертности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № 4947 « О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики

³Brölmann H, Tanos V, Grimbizis G, Ind T, Philips K, van den Bosch T, et al. Options on fibroid morcellation: a literature review. *GynecolSurg* [Internet]. 2015 Feb 7; 12(1): 3–15

⁴ Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. N УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, №ПП–2866 «О развитии онкологической службы и усовершенствования оказания онкологической помощи населению» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Анализ данных мировой литературы показывает, что частота рецидива рака шейки матки составляет 6,5% после расширенной операции и 26,2% после только лучевой терапии. Анализ данных мировой литературы показывает тенденцию роста заболеваемости и смертности от РШМ во всем мире, что определяет необходимость поиска и проведения научных исследований в плане ранней диагностики, лечения, определения факторов риска и прогностических критериев, поисков эффективных способов профилактики рецидива. За последние два десятилетия в большинстве развитых стран мира заболеваемость и смертность от этой патологии снизилась, что возможно связана с активным проведением программ скрининга и своевременного лечения Алмухамедова Б.Г., Тилляшайхов М.Н (2018). Но, следует отметить, что в не развивающихся странах эти показатели либо не изменялись, либо имели тенденцию к росту. Существующие различия заболеваемости и смертности имеются также в развитых странах, где характерным является риск развития РШМ у жителей сельской местности, а также бедных слоев населения.

Исследования в Узбекистане, посвященные изучению рака шейки матки женщин в Узбекистане отражены в работах д.м.н., профессора Атахановой Н.Э., 1998 г, д.м.н. профессор Юлдашева 2002г. Н. Ш. В 2019 году в работе д.м.н., Захирова Н.Н. были даны новые рекомендации в лечении местнораспространенного рака шейки матки (Захирова Н.Н., Тилляшайхов М.Н., Ахмедов О.М., Бойко Е.В., 2018). В том же году опубликованы результаты работы Алмухамедовой Б.Г. об онкоэпидемиологических аспектах РШМ по республике Узбекистан (Захирова Н.Н., Тилляшайхов М.Н., Ахмедов О.М., Бойко Е.В., 2018).

Отсутствие лечения неминуемо приводит к смерти и снижению качества жизни женщин, что неблагоприятно сказывается, как на семье, так и на государстве. На сегодняшний день научных исследований по изучению особенностей рецидива РШМ после комплексного лечения с оценкой в динамике и просчетом факторов прогноза очень мало, а имеющиеся имеют фундаментальный и/или прикладной характер, что трудноприменимо в рутинной практике врача онкогинеколога. Все вышеизложенное указывает на необходимость проведения дальнейших исследований, посвященных данным проблемам.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии №5003101 в рамках темы: «Разработка схемы оценки ранней диагностики, лечения и прогнозирования риска заболевания женщин в различных экологических условиях с помощью современных методов» (2018-2022 гг.).

Целью исследования: разработка предложений и рекомендаций по совершенствованию ранней диагностики рецидива рака шейки матки.

Задачи исследования:

оценить эффективность применения неинвазивных методов ранней диагностики бессимптомного рецидива рака шейки матки после комплексного лечения;

определить показатели клеточного иммунного ответа в виде маркеров СД3 и СД20 иммуногистохимическим методом при раннем прогнозировании рецидива рака шейки матки;

оценить эффективность кольпоскопии в ранней диагностике бессимптомного рецидива рака шейки матки после комплексного лечения;

разработать диагностический алгоритм профилактики рецидивов у больных раком шейки матки.

Объектом исследования стали 87 пациенток, находившихся на лечении с раком шейки матки в отделении онкогинекологии Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в 2012-2018 гг.

Предмет исследования составили показатели иммуногистохимических онкомаркеров, гистологические материалы больных раком шейки матки.

Методы исследования. Для решения поставленных задач использовались общеклинические, инструментальные, функциональные, цитогенетические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

доказана необходимость проведения кольпоскопии и МРТ перед морфологическим исследованием с целью большей визуализации для ранней диагностики бессимптомного и клинического рецидива опухоли после комплексного лечения рака шейки матки;

впервые доказана целесообразность применения иммунокомпетентных клеток СД3 и СД20 в качестве прогностического фактора для ранней диагностики и выбора схемы лечения рецидива рака шейки матки;

было доказано, что кольпоскопические изменения при биопсии патологического участка при периодическом наблюдении: белый эпителий, трансформация патологического участка, сосуды типа «штопор» оказались новыми признаками, наблюдаемыми на догоспитальном этапе бессимптомного рецидива злокачественной опухоли шейки матки;

В диагностике рака шейки матки при кольпоскопии в сочетании с гистологическим анализом доказано, что сдвиги порогового признака с учетом коэффициента корреляции изменяются при G1 от 1,19 до 6,9 в G3, что делает этот метод диагностики наиболее приемлемым в раннем выявлении доклинического рецидива рака шейки матки.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

результаты исследования позволили разработать тактику обследования и ведения женщин при ранней диагностике рецидива рака шейки матки на преклинической стадии;

своевременное выявление СД3 и СД20 при раке шейки матки приводит к улучшению качества диагностики, что позволяет выбрать оптимальную тактику ведения больных с данной патологией;

раскрыта значимость изменений показателей ИГХ в прогнозировании риска рецидива рака шейки матки;

разработанный алгоритм индивидуального подхода привел не только к увеличению эффективности лечения больных раком шейки матки и предупреждению бессимптомных рецидивов, но и к улучшению качества жизни больных.

Достоверность результатов исследования. Теоретические подходы и методы, использованные в исследовании объясняются методологической точностью проводимых исследований, достаточным количеством обследованных больных, использованием современных взаимодополняющих клинических, цитогенетических и иммуногистохимических, современных статистических методов на основе числовых данных, полученных из инструментальных данных, международными и отечественными исследованиями, а также адекватностью теоретических и практических исследований и результатов, полученных от практической реализации путем сравнения и рациональной оценки.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные данные позволяют снизить уровень диагностических ошибок в выявлении рецидивов на ранних этапах обследования больных после лечения рака шейки матки до клинических признаков.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что предложенный комплекс методов позволяет проводить раннюю диагностику рака шейки матки с помощью иммуногистохимического исследования, оценить оптимальный объем хирургического вмешательства, определить сроки и порядок проведения контрольной кольпоскопии и правильного выбора ранней диагностики.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов по оценке качества кольпоскопических и иммуногистохимических методов анализа в улучшении ранней диагностики рецидивов рака шейки матки разработана методическая рекомендация «Ранняя диагностика рецидивов рака шейки матки» (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-д/ №377 от 9 октября 2021 года).

Результаты исследований внедрены в практику здравоохранения, в том числе в клиническую практику Бухарского и Джизакского филиалы Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (Заключение Министерства здравоохранения 08-09/195 от 18 июня 2021 года).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 4 в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 124 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, представлены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные аспекты диагностики и лечения рака шейки матки**» анализируются данные отечественных и зарубежных источников, описывающих этиологические факторы возникновения рака шейки матки, методы диагностики и эффективного лечения. Раскрыто значение иммуногистохимических методов ранней диагностики рака шейки матки и обозначены актуальные задачи ранней диагностики.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования рака шейки матки**» приводятся результаты обследования и лечения 87 пациентов, обратившихся в Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического онкологического медицинского центра в 2012-2018 гг. Исходя из целей и задач исследования, все больные были разделены на 2 группы. Первую - контрольную группу - составили 32 (36,78 %) больных РШМ, которым в различной последовательности было проведено комплексное лечение, без рецидива в течении трех лет. Во вторую группу вошли 55 (63,22 %) больных с таким же диагнозом, но у которых после

комплексного и комбинированного лечения обнаружен ранний рецидив на доклиническом этапе.

Возрастной диапазон больных составил от 27,2 до 63 лет, средний возраст больных $55,2 \pm 2,21$ года.

Длительность заболевания до госпитализации была следующей: до 3 месяцев – 49 (56,3%), от 3 до 6 месяцев – 15 (17,2%), от 6 месяцев до 9 месяцев – 12 (11,5%) и 10-12 месяцев – 5 (5,7%). Как видно, большее число пациентов поступило в сроки до 6 месяцев.

Изучение анамнеза заболевания выявило, что до госпитализации только у 64 (73,5%) больных был установлен правильный диагноз, а у остальных 23 (26,4%) опухоль ШМ, несмотря на характерную клиническую картину, была выявлена в поликлинике РСНПМЦОиР Самаркандского филиала гинекологическом обследовании. Практически всем больным до обращения в поликлинику РСНПМЦОиР МЗ РУз проводилось какое-либо лечение по поводу хронических воспалительных заболеваний шейки матки.

При анализе роста опухоли отмечено, что наиболее часто опухоль имела экзофитную форму – у 51 (58,6%) больного, эндофитную форму – у 20 (22,9%) и смешанную форму – у 16 (18,4%).

Немаловажную роль в прогнозе заболевания имел гистологический тип опухоли и степени ее дифференцировки. У 28% пациенток установлена степень дифференцировки G1, у 46% – G2, у 26% – G3.

Для уточнения распространенности опухолевого процесса проводился комплекс диагностических исследований, включающих ультразвуковое исследование, кольпоскопию, рентгенологическое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также морфологическое исследование биопсийного и операционного материала.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах «SonoScore» фирмы «S22 Exp» (Германия) и «SONOASE 4800» фирмы «MEDISON» датчиками с частотой 3,5; 5; 7,5 МГц по методике стандартного серошкального сканирования. Допплерография с целью определения инвазии опухоли в подвздошные сосуды проводилась на аппарате «Sone-100» (HuletHaker, США) с помощью датчика 3,5 МГц в режиме импульсно-волновой доплерографии. Цистоскопию проводили эндоскопом (производитель фирмы «KarlStorz» ГБХ, Туллингген, Германия), с диаметром тубуса 21 (по Шарьеру). Цистоскопия позволяла не только определить прорастание опухоли, но и установить ее характер, локализацию, размеры, а иногда и степень инфильтрации стенки мочевого пузыря.

Рентгенологическое исследование проводилось на сериоскопе фирмы «Siemens» (Германия, 1998). Исследование грудной клетки проводили по общепринятой методике.

Экскреторную урографию проводили на том же аппарате по общепринятой методике с изучением экскреторной функции почек на 5, 15 и 25 минутах.

Компьютерная томография производилась на компьютерном томографе 3-го поколения SOMATOM AR.TX («Siemens», Германия).

Исследование включало в себя помимо почек поджелудочную железу, печень, селезенку, внутри и внепеченочные желчные протоки, забрюшинные лимфоузлы.

МР-томография больных проводилась на аппарате MagnetomOpen/Viva, фирмы «Siemens» (Германия) с напряженностью магнитного поля 0,2 Т. Исследования проводились полипроекционно в коронарной, сагиттальной и аксиальной проекциях в режиме T1 spin-echo (SE). Необходимость такого исследования обусловлена сложностью анатомического строения данной области и обилием деталей, требующих оценки их пространственного взаиморасположения. Положение пациента при обследовании нейтральное – лежа на спине. Во всех проекциях определены: толщина срезов (SL) 3-5 мм, расстояние между срезами (SP) 1-2 мм, количество срезов 12-16. Общее время исследования составляло 20-25 мин.

Тщательно исследовались общие клинические анализы крови и мочи; биохимические показатели крови, коагулограмма.

Ректоскопия проводилась всем больным в рамках предоперационной подготовки для уточнения распространенности процесса имеется ли инвазия в мочевой пузырь

Всем больным в обязательном порядке производилось электрокардиографическое исследование.

Гистологическое исследование. Всем больным после установления диагноза кольпоскопически и цитологическим подозрение на рецидив проводили биопсию с последующим гистологическим исследованием. Проводили гистологическое изучение на серийных парафиновых срезах (от 15 до 20 для каждого наблюдения) с использованием окрасок гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, Конго красным. Препараты просматривались на световом микроскопе с увеличением окуляра 10×, 20×, 40×.

Общеморфологическая картина изучалась на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, под светооптическим микроскопом «Leuca».

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) операционного материала проводилось в лаборатории ООО «PremiumDiagnostics». Препарат имеет регистрационное удостоверение Номер Тв/Х 00058/03/15, дата регистрации 13.03.2015 со сроком регистрационного удостоверения 13.03.2020г. Производитель: DakoDenmarkA/S, Dania Dakoproduktionsvej 42, DK-2600 GlostrupDenmark. Из парафиновых блоков готовились серийные срезы толщиной 4 мкм, которые помещали на предметные силанизированные стекла и высушивали в течении суток при комнатной температуре. Перед окрашиванием срезы в вертикальном положении помещали в термостат на 60 мин при температуре 55⁰С. После этого проводилась депарафинизации в ортоксилоле (в батарее из 2-х ёмкостей по 10 мин в каждое), регидротация в этиловом спирте нисходящей концентрации (в батарее из 3-х ёмкостей по 3 минуты в каждой) и промывание в дистиллированной воде. Предметные стекла со срезами переносились в подогретые демаскировочный буфер и помещались в водяную баню при температуре 98⁰С на 30-40 мин .

Демаскировка антигена происходила путем инкубации срезов в течение 20 мин. в ретривере при температуре 120°C в растворе 0,01М цитратного буфера. Эндогенную пероксидазу блокировали при обработке срезов в течении 10 мин. в 3% растворе перекиси водорода. Инкубация с первичными антителами к p53 (клон MIB-1, «Dako») в разведении 1:400 длилась в течение 20 мин. при комнатной температуре. Иммуноное окрашивание проводили стрептавидин-биотиновым пероксидазным методом («Dako», LSAB + KitHRP), в качестве хромогена использовали раствор 3,3-диаминобензидина («Dako», LiquidDAB+). Для фонового ядерного окрашивания применяли гематоксилин. Негативный контроль осуществляли без первичных антител. В каждом случае исследовали 1000 опухолевых клеток в 6-15 полях зрения в зависимости от плотности опухоли, при увеличении x400. Определяли число положительно окрашенных ядер. В качестве детекционной системы была задействована полимерная система EnVision (Dako).

Оценка качества жизни в онкологии один из важнейших критериев эффективности лечения наряду с определением общей и безрецидивной выживаемости и ответом на противоопухолевую терапию. Нами общее состояние больных оценено по шкале Карновского. Системную химиотерапию проводили по следующей схеме: цисплатин 75 мг/м² 1 день, фторурацил 500 мг/м² 1-3 дня каждый 3 недели 4 курса. Лучевая терапия проводилась в послеоперационном периоде (адьювантно) через 3-4 недели после операции. Клинический объем мишени (CTV): ложе удаленной опухоли, культя влагалища, область параметрия, регионарные лимфатические узлы (запирательные, внутренние и наружные), а также общие подвздошные лимфоузлы отступая на 7-15 мм от границы органа. Облучение проводилось ежедневно 5 раз в неделю РОД 2Гр, СОД 46-50Грей. Внутриполостная брахитерапия проводилась на аппарате радиоактивным источником ¹⁹²Ir РОД 7-7,5Грейx4 фракции 1 раз в недели СОД в точке А-28-30Грей. Курс СОД при сочетанной ЛТ в точке а 80-90Грей, в точке Б 60Грей.

В третьей главе диссертации «**Сравнительные характеристика методов визуализации рецидива рака шейки матки**». Было проведено изучение данных 87 больных с подозрением на рецидив рака шейки матки (РРШМ).

У 55 больных с диагнозом рецидив РШМ при трансвагинальном ультразвуковом исследовании выявлены признаки прогрессирования заболевания. При локальном рецидиве опухоль визуализировалась как солидное, гипоехогенное образование с неправильными формами, с неровными и нечеткими контурами. В 6 (10,9%) случаях рецидив был эконегативным и подтвержден при морфологическом исследовании с помощью КП. Локальный рецидив диагностирован в 16 (29%) наблюдениях. Рецидив опухоли до 1,0 см определен в 10 (20%) случаях, 1,0 до 2,0 см — у 12 (21,8%) больных, более 2,0 см — у 18 (32,7%). В первой группе ложноположительные результаты были у 6 больных (см. таб №1).

Оценка значений результатов ТУЗИ в сравнении с результатами гистологической верификации(n=55)

Размер рецидива	истинно положит. значение	истинно отриц. значение	ложно положит. значение	ложно отриц. значение
до 1 см	8	4	4	1
1-2 см	9	7	4	4
2 см и более	10	5	6	5
Не выявлено	0	1	2	3

Оценка значений результатов трансвагинального УЗИ в сравнении с результатами гистологической верификации проведена путем ROC-анализа. ROC-кривая показывает зависимость процента верно классифицированных пациенток с наличием рецидива рака шейки матки от процента верно классифицированных обследованных без рецидива рака шейки матки. В прогностической модели, когда размер рецидива был до 1 см площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,670 (0,460–0,879), при размере рецидива от 1 до 2 см 0,691 (0,475-0,908), при размере рецидива более 2 см 0,694 (0,447-0,941), что свидетельствует о низкой прогностической способности. Ультразвуковое исследование больных с РРШМ показало, что чувствительность ТУЗС при определении рецидива до 2 см составляет 55%, - 2 см – 35%, до 1 см – 10,0% (рис 1, 2, 3).

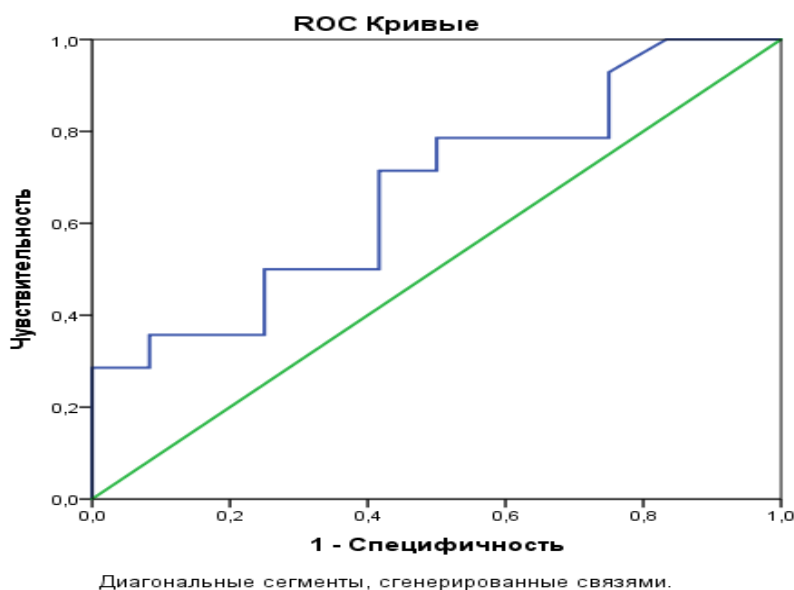
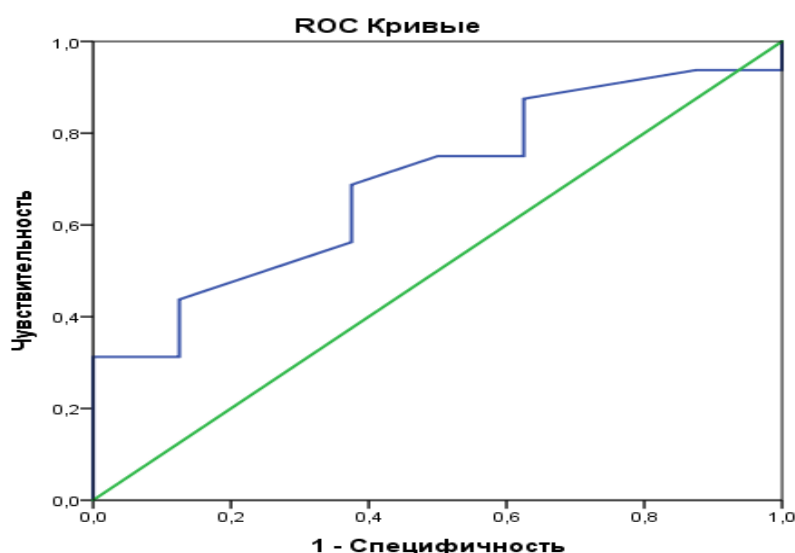
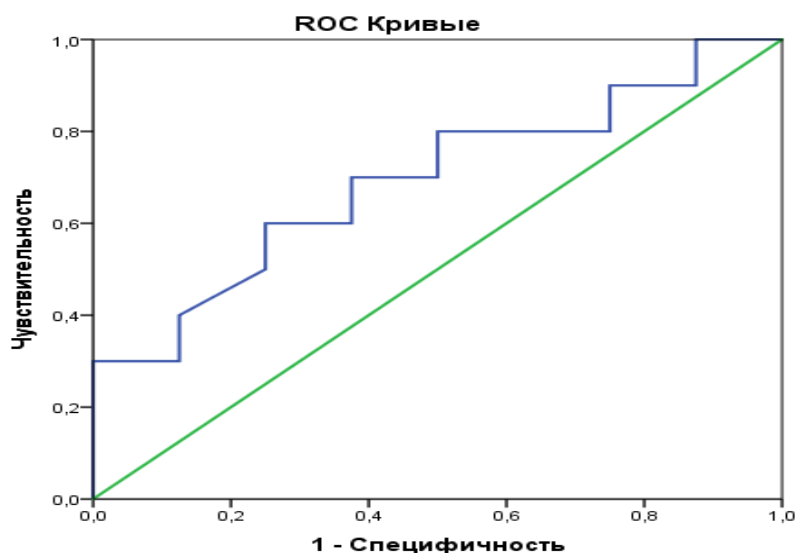


Рис. 1 ROC кривая показателя специфичности при рецидиве РШМ размером до 1 см на УЗИ



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис.2 ROC кривая показателя специфичности при рецидиве РШМ размером дот 1 до 2 см на УЗИ



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 3 ROCкривая показателя специфичности при рецидиве ШМ размером 2 см и более на УЗИ

Рецидив РШМ чаще всего локализовался в куполе культи влагалища – у 17(30,9%) больных, в купле влагалища и стенке прямой кишки - у 3(5,4%) больных, в средней трети влагалища по правой стенке - у 4 (7,2%) больных, что было верифицировано взятием биопсией при КП. У 7 (12,7%) больных определялось распространение на паравезикальную клетчатку, стенку мочевого пузыря и уретру, при этом данные подтвердились на МРТ. Локорегионарные рецидивы РШМ у 19 (34,5%) больных характеризовались наличием солидной опухоли в куптевлагалища и метастатическим поражением забрюшинных лимфатических узлов.

В нашем исследовании при диагностике локальных и регионарных рецидивов данные, полученные при ультразвуковом исследовании, совпадали с данными, полученными при использовании других методов визуализации

Результаты эффективности МРТ в диагностике рецидива рака шейки матки на доклиническом этапе. Типичная МР-картина местного рецидива в культе была выявлена у 14 (24,5%) больных и визуализировалась как бугристое образование в культе шейки матки со средней интенсивностью сигнала в режиме Т2. Рецидивы во влагалище в 4 (7,2%) случаях имели вид узлового образования и были локализованы в нижней трети влагалища, что позволило предположить их метастатический характер, который был верифицирован методом цитологического анализа под КП.

Таблица №2

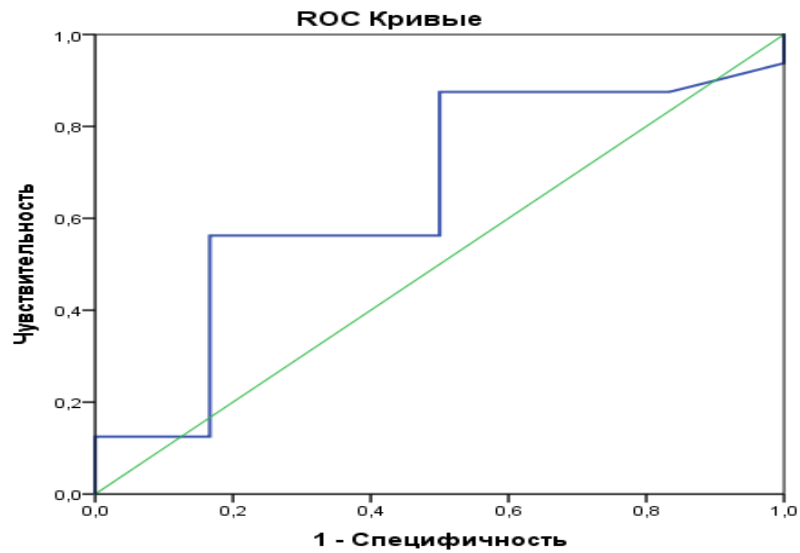
Оценка значений результатов МРТ в сравнении с результатами морфологической верификации

Окончательный диагноз	истинно положит. значение	истинно отриц. значение	ложно положит. значение	ложно отриц. значение
до 1 см	2	19	1	0
1-2 см	5	15	1	1
2 см и более	7	11	2	2

По данным гистологической/цитологической верификации материала было выявлено, что рецидив в культе шейки матки размером до 1 см выявлен в 2 случаях, в 7 случаях – 1-2 см, в 13 случаях – увеличение более 2 см. При оценке значений результатов МРТ истинно отрицательные имели место быть в 11 случаях, истинно положительные - в 7, ложноотрицательные и ложноположительные - в 4 случаях (таб №3).

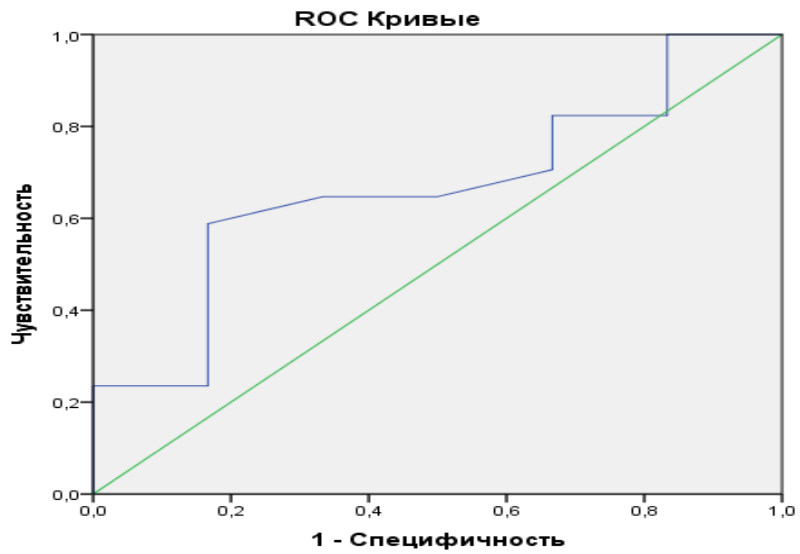
Полученные данные сравнительной оценки результатов магниторезонансной томографии больных с РРШМ показали, что чувствительность МРТ при определении рецидиве в размере до 1 см составляет 87,5%, 1-2 см – 94,1%, более 2 см – 94,1%. Специфичность МРТ в определении РРШМ до 1 см равна 83,3%, до 2 см - 83,3% и более 2 см – 80,3%. Диагностическая точность МРТ более 2 см - 95,4, 1-2 см - 90,9%.

Оценка значений результатов была проведена с использованием ROC-анализа. В прогностической модели, когда размер рецидива был до 1 см площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,651 (0,383–0,919), при размере рецидива от 1 до 2 см - 0,667 (0,423-0,910), при размере рецидива более 2 см - 0,700 (0,452-0,948), что свидетельствует о низкой прогностической способности (рис 4,5,6).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 4 ROCкривая показателя специфичности при рецидиве ШМ размером до 1 см на МРТ



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 5 ROCкривая показателя специфичности при рецидиве ШМ размером 1-2 см на МРТ

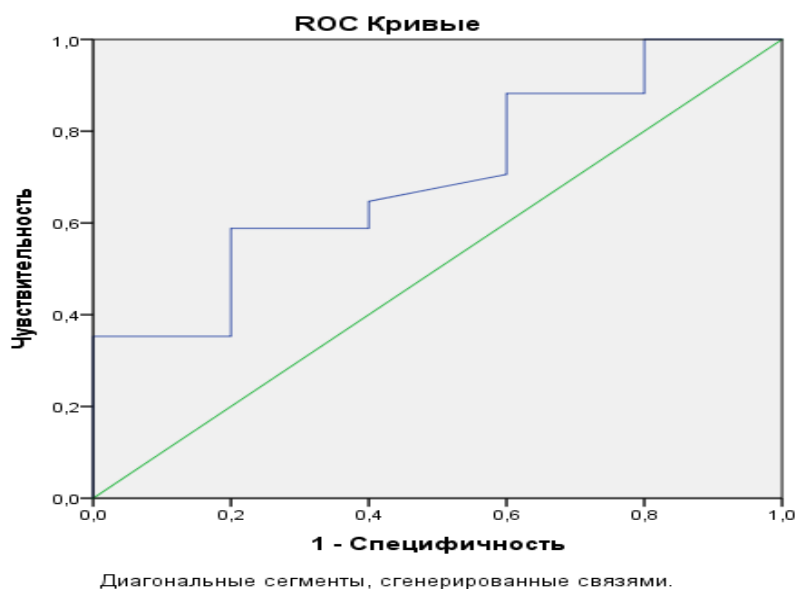


Рис. 6. ROCкривая показателя специфичности при рецидиве ШМ размером более 2 см на МРТ

Результаты эффективности кольпоскопии в диагностике рецидива рака шейки матки на доклиническом этапе. Всем пациентам была проведена кольпоскопия, некоторым неоднократно. При подозрении на рецидив проводились гистологические и цитологические исследования. В первой группе только в 4 случаях в связи с подозрением на рецидив произведено цитологическое и одно гистологическое исследование, при этом был получен отрицательный результат. Во второй группе 46 больным был установлен диагноз CIN 3 или рецидив, было сразу произведено гистологическое исследование, А у 6 больных во второй группе не обнаружен рецидив, но при этом по результатам цитологии было рекомендовано гистоисследование

Кольпоскопическое исследование больных с РРШМ показало, что чувствительность при определении рецидива до 1 см составляет 95%, 1-2 см – 90,9%, более 2 см – 93,2%. Точность кольпоскопии в определении РРШМ до 1 см. составила 76%, 1-2 см – 80%, более 2 см – 82%. Диагностическая специфичность до 1 см. - 60%, 1-2 см – 60%, более 2 см – 83,3%. Таким образом мы можем настаивать на проведении кольпоскопии больным прошедшим лечение для раннего выявления рецидива рак шейки, а также для прицельного взятия биопсии.

Сравнительная характеристика диагностических тестов в диагностике рецидива рака шейки матки на доклиническом этапе. Методом Бейса высчитан эквивалент расчета прогностической ценности каждого диагностического теста.

При изучении в сравнительном аспекте диагностической эффективности РРШМ на доклиническом этапе каждого метода мы базировались на таких критериях как положительная прогностическая ценность, которая колебалась около 89,8% и отрицательная прогностическая ценность – 78,5%.

Таблица №3

Значения тестов при в определении размера показателя рецидива

Метод исследования	Положительная вероятность, %	Отрицательная вероятность, %	Положительная прогностическая ценность, %	Отрицательная прогностическая ценность, %
УЗИ	1,97	0,4	72,4	65
МРТ	11,1	0,14	77,8	95,9
Кольпоскопия с биопсией	3	0,09	89,8	78,5

При исследовании гистологические совпадения были во второй группе у 32 больных из 46 при рецидиве G3, при G2 - 6 больных, G1 - 10 больных (рис 7).

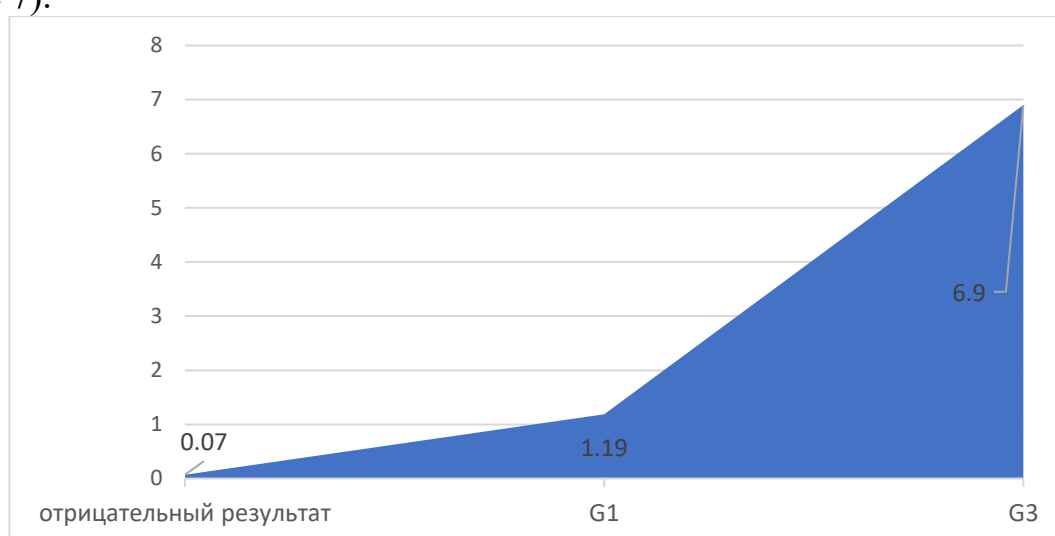


Рис 7. Коэффициенты корреляции вероятности кольпоскопии при идентификации дифференцировки злокачественности опухоли

Резюмируя всё вышеизложенное, мы пришли к выводу, что диагностическая ценность кольпоскопии и МРТ являются эффективным инструментом в диагностике раннего рецидива РШМ и должны иметься в арсенале всех клиник, занимающихся лечением данной патологии. Применение комплекса современных технологий способствует проведению более точной дифференциальной диагностики между локальными рецидивами и послеоперационными изменениями у больных РШМ. Таким образом, диагноз подавляющего большинства рецидивов РШМ в области культи был установлен с помощью кольпоскопии, что свидетельствует об эффективности метода

В четвертой главе «**Определение морфологических критериев активности рецидива рака шейки матки методом иммуногистохимического исследования**» мы провели ретроспективное исследование 57 больных с диагнозом раком шейки матки со стадией T2bNxMo, которые получали комплексное лечение в условиях

Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра и его Самаркандского областного филиала за период 2012-2017 гг. Больные были условно разделены на 2 группы: 1 группа с рецидивом $n=31$ (54.3%), 2 группа без рецидива $n=26$ (45.6%). Средний возраст составил $46,4 \pm 5,53$ лет. Базовая информация была получена из следующих источников: данные объективного статуса на момент обследования и лечения, анализа амбулаторных карт, историй болезни, операционного журнала, архивных данных и основным исследованием были данные патоморфологической лаборатории. Данные динамических наблюдений, опроса больных, запросов в онкологические диспансеры и онкологические кабинеты.

Чтобы определить интересующие иммунные клетки, конкретные антигены, экспрессированные на клеточной поверхности, детектировали с использованием ИГХ, исходя из того, что идентификация тканевого антигена возможна при использовании соответствующих антител. Используемые первичные антитела: (ДАКО) - мышиные моноклональные антитела против человека; CD3 - это пан-Т-клетка маркер, CD20 экспрессируется на зрелых В-клетках. Характерным антигеном Т-клеток является CD3, а в качестве маркера -клеток используется CD20, который является негликозилированным фосфопротеином, экспрессируемым на мембране зрелых В-клеток. Важно одновременное сбалансированное взаимодействие Т- и В-клеточного местного иммунного ответа.

ИГХ проводили методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Becton Dickinson. Индекс вычисляли по формуле CD3+/CD20+. Результаты выражали в процентах от общего числа лимфоцитов.

Плотность профиля иммунных клеток дополнительно оценивалась в баллах между «0» и «3»: «0» означает отсутствие лимфоидного инфильтрата, «1+» - низкий, «2+» - интенсивный и «3+» - интенсивный инфильтрат с лимфоидными фолликулами.

В поле зрения взято пять полей, с более высоким иммунным окрашиванием и без некроза, оценивали с помощью объектива с 400-кратным увеличением, считая CD3, CD20 и позитивные клетки в конечной области 1 мм^2 на инвазивном поле. Если в конкретном ядре не было образца опухоли, то оценивали 10 полей в другой части. Для каждого изученного антитела мы определили место иммунореактивности, процент реактивной площади и интенсивность в центре рецидивной опухоли. Вычисление проводилось следующим образом: средний балл был получен умножением балла интенсивности (I) на процент площади реактивности (РА), и результаты были сложены вместе (общий балл: $I \times \text{РА}$). Затем этот общий балл был усреднен по количеству ядер, выполненных для каждого пациента. Если в конкретном ядре не было опухоли, то оценка не выставлялась. Кроме того, для каждой опухоли была рассчитана средняя оценка двух образцов биопсии ядра. Различия в процентах были рассчитаны с помощью критерия хи-квадрат. Значения иммуно окрашивания для каждого белка выражали в виде медианы (диапазон). Корреляция между значениями баллов рассчитывалась с помощью корреляционного теста Спирмена. Сравнение значений иммуноокрашивания

между группами проводили с помощью тестов Манна-Уитни или Крускал-Уоллиса. Статистические результаты были исправлены с использованием поправки Бонферрони. Регрессионная модель Кокса была использована для изучения взаимодействия между различными прогностическими факторами в многомерном анализе. В многомерный анализ были включены только параметры, которые достигают статистической значимости для отдаленной без рецидивной выживаемости при одномерном анализе. $p < 0,05$ считали значимым. Статистически значимыми считали результаты, при которых значение $p < 0,05$. В некоторых случаях, рассчитывали 95% интервал достоверности (ДИ 95%) и использовали его для определения достоверности полученных результатов. Наши результаты демонстрируют широкую вариабельность среди опухолей по количеству CD3⁺ Т-клеток (медиана: 214,00 (0–999), CD20⁺ В-клеток (29,50 (0–1152) на 1 мм². Мы обнаружили прямую корреляцию между количеством CD3⁺ Т-клеток ($S = 0,57$; $p = 0,0001$) и количеством CD20⁺ В-клетки ($S = 0,51$; $p = 0,0001$), особенно между числом CD3⁺ Т-клеток и количеством CD20⁺ В-клеток ($S = 0,71$; $p = 0,0001$). Мы изучили возможную взаимосвязь между общим количеством относительных соотношений этих клеток [количество лимфоцитов (количество CD3⁺ Т-клеток + количество CD20⁺ В-клеток), далее называемый соотношением (CD3/CD20)], и клинико-патологические характеристики пациентов и опухолей).

Таблица №4

Соотношение CD3/CD20 у больных с рецидивом n=26

Дифференцировка опухоли	0 баллов		1 балл		2 балла		3 балла		Chi-квадрат	P
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%		
G-1	1	3,85	0	0,00	0	0,00	1	3,85	1,000	0,317
G-2	0	0,00	1	3,85	1	3,85	3	11,54	4,000	0,135
G-3	1	3,85	1	3,85	1	3,85	6	23,08	8,000	0,046
G-4	0	0,00	1	3,85	1	3,85	8	30,77	9,000	0,011
Всего	2	7,69	3	11,54	3	11,54	18	69,23	27,231	0,000

Наши результаты продемонстрировали прямую связь между количеством CD3⁺ Т-клеток и уровнем злокачественности G статусом ($p = 0,009$); тогда как это же количество клеток было обратно связано с состоянием стадии ($p = 0,04$ и $p = 0,003$ соответственно). Количество CD20⁺ В-клетки были напрямую связаны со статусом стадии ($p = 0,009$). Однако наши результаты не выявили существенной связи между соотношением и какими-либо клинико-патологическими характеристиками. При исследовании интенсивного инфильтрата лимфоидными фолликулами наблюдалась в основном при степени дифференцировки опухоли G-3 и G-4, что составило 21 (80,7%) больных в группе рецидива, в то время в контрольной группе у 19(61%), что

статистически достоверно выше ($p \leq 0,05$). В 1 группе отрицательная экспрессия отмечено при высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях 9(29%).

При низко- и недифференцированных опухолях отмечены умеренная и высокая экспрессия VEGF (50%), при дальнейшем наблюдении у этих больных отмечено локорегионарный рецидив. Во второй группе, где имел место рецидив культуры РШМ патогистологическом исследовании, отмечена высокая экспрессия с G-4 у 8(30,7%), а при G-3 умеренная экспрессия 6(23%) случаях. Низкая интенсивность отмечено только у 1(3,8%) G1. Как видно в таблице 4 при рецидиве отрицательная экспрессия, то есть отсутствие лимфоидного инфильтрата не выявлена. Высокая плотность лимфоидной инфильтрации у больных отмечался неблагоприятным прогнозом в отношении рецидивирования. Увеличение плотности лимфоидной инфильтрации при РШМ, возможно обусловлено еще более выраженными мутациями играющее центральную роль в рецидивирование. Гиперэкспрессия данного белка свидетельствует о начале инвазии в лимфоузлы или метастазировании. Таким образом отмечается тенденция нарастания по мере увеличения стадии, в том числе при явных метастазах в лимфатические узлы.

Таким образом показана взаимосвязь экспрессии белка с развитием рецидивов и метастазирования после проведенного комплексного лечения, что может являться одним из прогностических критериев. Как отмечено выше, имеется корреляционная связь между уровнем дифференцировки клеток и экспрессией белка.

Мы обнаружили прямую корреляцию между числом $CD20^+$ макрофагов и числом $CD3^+$ Т-клеток ($r = -0,815$; $p = 0,001$) или количеством $CD20^+$ В-клетки ($S = 0,51$; $p = 0,0001$), особенно между числом $CD3^+$ Т-клеток и количеством $CD20^+$ В-клеток ($S = 0,71$; $p = 0,0001$). Пациенты с рецидивом РШМ, обычно имели низкую плотность иммунных клеток, присутствующие в биоптатах (таблица 5); Плотность лимфоидной инфильтрации обследована на гистологических срезах при этом плотность больше при рецидивах.

Мы выявили несколько различий в плотности иммунных клеток и, следовательно, в клеточном иммунном ответе, между пациентами с рецидивом и без рецидива рака шейки матки (таб. 5).

Как правило, более высокие плотности иммунных клеток имеют больные без рецидива, в то время как более низкие плотности во всех двух упомянутых клеточных подтипах были связаны с рецидивом. Более половины наших пациентов с рецидивом болезни представлены низким содержанием Т-клеток $CD3^+$, В-клеток $CD20^+$.

Корреляции между $CD3^+$, $CD20^+$ в виде экспрессией и рецидивом даже если она умеренная, являются статистически значимыми на уровне «р» менее 0,05. Высокая клеточная плотность связана с выживаемостью при РШМ, в то время как рецидив связан с низким клеточным иммунным ответом.

Таблица №5

Распределение пациентов по рецидивности и факторам иммунного ответа

Вариант	РШМ без рецива			С рецидивом РШМ			
	abs	M±m,%	P	abs	M±m,%	P	
CD3			Хи-квадрат = 2,615; P = 0,455	CD3			Хи-квадрат = 21,258; P = 0,000
Низкий лимфоидный инфильтрат	8	30,77±9,05		16	51,61±8,98		
Интенсивный лимфоидный инфильтрат	4	15,38±7,08		2	6,45±4,41		
CD20				CD20			
Низкий лимфоидный инфильтрат	9	34,62±9,33		12	38,71±8,75		
Интенсивный лимфоидный инфильтрат	5	19,23±7,73		1	3,23±3,17		
Хи-квадрат Пирсона = 6,036; p = 0,110							

В группе без рецидива РШМ у 30,8% больных отмечен низкий уровень инфильтратов CD3 + в 51,6% низкая CD20 +. Только ограниченная доля пациентов в группе рецидива показала интенсивные инфильтраты, 6,4% для CD3+, 3,2% для CD20+. Случаи без рецидива обычно представлены более интенсивным иммунным инфильтратом.

В то же время косвенные корреляции между местным клеточным иммунным ответом и рецидивом также свидетельствовало о заболевании: $r_1 = -0,388$ для CD3 +, $r_2 = -0,369$ для CD20 +. Все вышеупомянутые корреляции были статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Корреляции между CD3 +, CD20 + в виде экспрессии и рецидивом даже если она умеренная, являются статистически значимыми на уровне «p» менее 0,05. Высокая клеточная плотность связана с выживаемостью при РШМ, в то время как рецидив связан с низким клеточным иммунным ответом.

Мы продемонстрировали, что CD3 + является мощным прогностическим фактором рецидива с использованием нескольких регрессионных моделей (ANOVA: $F = 10,56$; $p < 0,001$).

Таким образом, были продемонстрированы основные различия в клеточном иммунном ответе у пациентов с раком шейки матки с рецидивом и без него в течение 2 лет. CD3 и CD20 можно использовать в качестве потенциальных прогностических биомаркеров, тогда как результаты являются

многообещающими для адъювантной иммунотерапии вопросы оценки шанса и риска развития рецидивов рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии с точки зрения доказательной медицины и разработан алгоритм прогнозирования рецидивов после сочетанной лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований диссертационной работы доктора философии (PhD) на тему: «Современные подходы к диагностики рецидива рака шейки матки» представлены следующие выводы.

1. При диагностике бессимптомного рецидива после комплексного лечения рака шейки матки информативность кольпоскопического исследования выше чем УЗИ и МРТ: чувствительность к рецидиву до 1 см составила $95,5 \pm 1,2\%$, специфичность $60,2 \pm 4,3\%$, точность $76 \pm 2,8 \%$, а для УЗИ чувствительность до 1 см составила $80,0 \pm 2,3 \%$, специфичность - $62,5 \pm 3,8 \%$, точность - $84,2 \pm 6,6 \%$. Чувствительность, специфичность и точность МРТ составляют $66,7 \pm 3,6\%$, $90,5 \pm 2\%, 3\%$, $83,35 \pm 2,8\%$. УЗИ и МРТ не выявили достоверно значимой разницы ($p > 0,05$).

2. Установлено, что гиперэкспрессия CD3+ и CD20+ является независимым неблагоприятным фактором прогноза рецидива РРШМ, а уровень его экспрессии нарастает при G3-G4. Плотность и уровень лимфоидной инфильтрации могут рассматриваться как потенциальные прогностические маркеры РРШМ, так как уровень их экспрессии значимо ассоциирован со степенью дифференцировки: увеличение гиперэкспрессии связано со снижением степени дифференцировки ($p < 0,05$).

3. В сравнительной оценке диагностической эффективности кольпоскопии с гистоисследованиями при бессимптомном РРШМ важны следующие показатели: положительная прогностическая ценность $89,8\%$, отрицательная прогностическая ценность $78,5\%$, что свидетельствовало об эффективности проведения кольпоскопии.

4. Оценка морфологических и иммунологических критериев в диагностике РРШМ показала их взаимозависимость. Обнаружена прямая корреляция между числом CD20⁺ макрофагов и числом CD3⁺ Т-клеток ($C = 0,57$; $p = 0,0001$) и количеством CD20⁺ В-клетки ($C = 0,51$; $p = 0,0001$), особенно между числом CD3⁺ Т-клеток и количеством CD20⁺ В-клеток ($C = 0,71$; $p = 0,0001$). Кроме того, статистически значимая экспрессия CD3+ и CD20+ $z_1 = -2,98$, $p < 0,002$, разница между CD3+; $z_2 = -2,59$, $p < 0,006$ служит показателем наличия или отсутствия рецидива.

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

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

ORTIKOVA HILOLA UBAYDILLAEVNA

**MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF RECURRENT
CERVICAL CANCER**

14.00.14 – Oncology

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

TASHKENT – 2022

The theme of doctoral philosophy (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2021.2.PhD/Tib 658.

The doctoral dissertation has been prepared at Republican scientific-practical medical center of oncology and radiology.

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian and English (abstract)) languages on the website of Scientific Council (www.cancercenter.uz) and Informational and Educational portal of "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific advisers:

Juraev Mirjalol Dehkanovich
doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Kaydarova Dilyara Radikovna
doctor of medical sciences, academician

Mukhamedaminov Shuxrat Karimdjanovich
doctor of medical sciences, professor

Lead organization:

Bukhara Medical Institute

The defense of the thesis will be held on «_____» _____ 2022 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Address: 100173, Tashkent, Farobiy St., 383 Tel. : (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registered under No. ____). Address: 100173, Tashkent, st. Farobiy, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz.

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2022 year.

(Protocol of mailing № _____ on «_____» _____ 2022 year)

M.N. Tillyashaykhov

Deputy chairman of scientific council for award of a degree, Doctor of Medical Sciences, professor

A.A. Adilkhodjaev

Scientific secretary of scientific council on the award of scientific degree, Doctor of Medical Sciences
docent

M.Kh. Khodjibekov

Chairman of scientific seminar with scientific council on awarding degree, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study Improving the result of early diagnosis of recurrent cervical cancer after complex and combined treatment, by determining the value of the immune response by immunohistochemical markers in combination with the results of complex research methods.

The object of the study served as the data of a comprehensive examination and treatment of 87 female patients with cervical cancer who were in the clinic of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Oncology, in its Samarkand regional branch in the period from 2012 to 2018.

The scientific novelty of the study is as follows:

In the early diagnosis of asymptomatic and clinically precancerous recurrence after complex treatment of cervical cancer, for the purpose of greater visualization, it is necessary to perform colposcopy and MRI examination before morphological examination.

for the first time the early diagnosis of recurrence of cervical cancer and subsequent application to the treatment regimen proved to be expedient to apply immunocompetent (due to activation of cellular immunity) SD3 and SD20 cells as a prognostic factor;

colposcopic changes with pathological area biopsy during periodic follow-up: white epithelium, pathological area transformation, type of "corkscrew" -shaped vessels, proved to be new signs observed in the pre-hospital stage of asymptomatic recurrence of malignant tumor of the cervix;

colposcopy in combination with cytological analysis of threshold sign shifts from 1.19 in G1 to 6.9 in G3 in cervical cancer proved complications in the prehospital diagnosis of cervical cancer.

Implementation of research results. According to the results of scientific research:

additional methodological recommendation "Early diagnosis of preclinical recurrence of cervical cancer" (certificate of the Ministry of Health No. 8 nr / 377 dated "09" 10.2020). The proposed algorithm has been developed an algorithm for diagnosing cervical cancer recurrence at an early stage, when the recurrence has not yet manifested clinical signs, allowing to objectively assess the state of the lesion focus, for an adequate and optimal choice of further treatment tactics;

The "Computer program: Algorithm for the diagnosis of recurrence of cervical cancer at the preclinical stage after complex treatment" has been developed (certificate of the Ministry of Health No. DGU 08881 dated April 21, 2020). This program is designed to determine the presence or absence of recurrence of cervical cancer in patients after complex (chemotherapy and radiation therapy) and combined treatment (surgery, chemotherapy and radiation therapy) in stage Ib-IIB, at the preclinical stage, that is, before clinical characteristic signs of recurrence of cervical cancer, and therefore, early initiation of anti-recurrent therapy may increase survival and improve quality of life. The area of application of this program is mainly oncology of the female reproductive system - oncogynecology. Functionality of the program: the program makes a prognosis of cancer patients using the answers to the tests. She inserts points, determines the severity

of the disease with cervical cancer. The program stores all forecasts-tests with the results in the form of a document, the scientific results obtained on the study of modern approaches to diagnosing recurrence of cervical cancer are introduced into the practice of health care, in particular in Jizzakh and Bukhara 15.01.2021) regional branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, (certificate of the Ministry of Health No. 8.n.d./195 dated 18.06.2021). Based on the proposed research results, the range of specialized high-tech medical care for patients with recurrent cervical cancer after complex treatment was significantly expanded.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, and a list of references. The volume of the dissertation is 124 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ортикова Х.У., Орипова М.Р., Хасанов Ш.Р., Толибова Н.А., Урозов Н.Э. Анализ запущенных случаев рака шейки матки по данным Самаркандской области // Журнал: Проблемы биологии и медицины– 2018, №1 (99) – С. 91-93. (14.00.00; №19)

2. Каримова М.Н., Орипова М.Р., Ортикова Х.У., Тугизова Д.И., Шаханова Ш.Ш. Факторы прогноза рака шейки матки у больных пожилого и старческого возраста» //Журнал: Клиническая и экспериментальная онкология – №1(3)–2018–С.19-22 (14.00.00; №21).

3. Ortikova Nilola U. and Djuraev Mirdjalol D. Recurrence of cervical cancer, risk factors. // European journal of pharmaceutical and medical research. – ejpmr, 2019,6(3) – P.491-494.(14.00.00; №27)

4. Ортикова Х.У., Джураев М.Д. Значение клеточного иммунного ответа для раннего прогнозирования рецидива рака шейки матки» // Клиническая и экспериментальная онкология–№3(13)–2020–С. 413-414 (14.00.00; №21).

5. Ortikova Nilola U. Risk factors and clinical aspects of recurrent invasive cervical cancer //European journal of pharmaceutical and medical research – ejpmr, 2019,6(11), P.11-14..(14.00.00; №27).

6. Ортикова.Х.У., Джураев.М.Д. Современные методы диагностики раннего рецидива рака шейки матки // Проблемы биологии и медицины– 2021, №3 (128) – С. 70-74. (14.00.00; №19).

7. Ortikova H.U., Djuraev Mirdjalol D., Oripova M.R., Rahimov N.M. Key Priorities For Immunohistochemical Testing In Predicting Cervical Cancer Recurrence // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research (ISSN – 2689-1026) - 2021 P.87-93. SJIF 2021: 5.64.

II бўлим (Часть II; Part II)

8. Абдурахмонов Д., Каримова М.Н., Ортикова Х.У., Орифова Ф.М., Сулимова.О.Г. Урологические осложнения после операции расширенной гистерэтомии по поводу рака шейки матки» //Ежеквартальный научно практический журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» №2 (8) 2019 С.180.

9. Ортикова. Х.У.,Орифова Ф.М., Раупова Н.У., Толибова Н.У. Оценка лечебного патоморфоза у больных местно-распространённым раком шейки матки после предоперационной и химиолучевой терапии //Ежеквартальный научно практический журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» №2 (8)-2019.-С. 176-177.

10. Ортикова Х.У., Розикова М.У., Асланова Л.М., Валиев Х.У. Ультразвуковая диагностика в оценке местной распространённости и особенности васкуляризации рака шейки матки // Ежеквартальный научно-практический журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» №2 (8)-2019-С.177.

11. Ортикова.Х.У., Орифова Ф.М., СулимоваО.Г., Толибова Н.У. Ранняя диагностика рецидива рака шейки матки //Ежеквартальный научно-практический журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» №2 (8)-2019 С.176-177.

12. Ортикова Х.У. Роль кольпоскопии и биопсии в скрининге рецидива рака шейки матки //Иновационное развитие современной науки». Сборник научных трудов по материалам XXXVIII Международной научно - практической конференции.- Анапа, 2021.- С.38-42.

13. Ортикова Х.У. Значение раннего иммунного ответа для раннего прогнозирования рецидива рака шейки матки //Наука в современном мире» Сборник научных трудов по метриалам XXIV Международной научно - практической конференции.-Анапа, 2021.С. 45-49.

14. Салихова С.А., Акрамов А.Р., Ортикова Х.У Аллазов Ф.Н. Анализ данных цитологических исследований при выявлние заболевания шейки матки в возрастном аспекте //Ежеквартальный научно-практический журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» №2 (8)-2019.-С. 173.

15. Ортикова Х.У., Орифова Ф.М., Каримова М.Н., Толибова Н.У. Факторы риска в возникновении рецидива рака шейки матки //Ежеквартальный научно-практический журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» №3 (5)-2018.-С.117-118.