

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ҚОЗОҒИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ “АКУШЕРЛИК, ГИНЕКОЛОГИЯ ВА
ПЕРИНАТОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ”**

СМАИЛОВА ЛАЗАТ КЕНЖЕБЕКОВНА

**ЎСМИРЛАРДА НОСПЕЦИФИК ВУЛЬВОВАГИНИТЛАР
ЦИТОКИНОТЕРАПИЯСИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Смаилова Лазат Кенжебековна

Ўсмирларда носпецифик вульвовагинитлар
цитокинотерапиясининг клиник-иммунологик жиҳатлари. 3

Смаилова Лазат Кенжебековна

Клинико-иммунологические аспекты цитокинотерапии
неспецифических вульвовагинитов у девочек и подростков 21

Smailova Lazat Kenzhebekovna

Clinical and immunological aspects of cytokine therapy
of nonspecific vulvovaginitis in girls and adolescents 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 57

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ҚОЗОҒИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ “АКУШЕРЛИК, ГИНЕКОЛОГИЯ ВА
ПЕРИНАТОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ”**

СМАИЛОВА ЛАЗАТ КЕНЖЕБЕКОВНА

**ЎСМИРЛАРДА НОСПЕЦИФИК ВУЛЬВОВАГИНИТЛАР
ЦИТОКИНОТЕРАПИЯСИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

**Тиббий фанлар бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси
Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси қошидаги Олий аттестацион
комиссиясида B2017.1.Phd/Tib9 билан қайд қилинган.**

Диссертация ҚР (Қозоғистон Республикаси) ССВ акушерлик, гинекология ва перинатология Илмий маркази ва Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш (www.tashpmi.uz) ва “ZiyoNet” (www.ziynet.uz) ахборот-таълим порталининг веб-саҳифасига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Каримова Феруза Джавдатовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Қаттаходжаева Махмуда Хамдамовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Аюпова Фарида Мирзаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва
гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) - 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот – ресурс марказида танишиш мумкин (____ - сон билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, 223 - уй. Тел./Факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А. В.Алимов

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

Э.А. Шамансурова

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

Д. И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда маълум шароитларда патоген хоссага эга бўлувчи ва кўпинча аёл жинсий аъзолари яллиғланиш касалликларининг сабабчиси бўлиб ҳисобланган қин нормал микрофлораси вакиллари (шартли-патоген микроорганизмлар) иштироки билан жинсий йўллар пастки қисмлари инфекцияларининг учраши ўсиб бормоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, аёл жинсий аъзоларининг яллиғланиш касалликлари барча гинекологик касалликлар тизимида етакчи ўринни эгаллайди ва, ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллариининг мавжудлигига қарамай долзарб муаммо бўлиб қолмоқда¹. “Аёл жинсий аъзоларининг яллиғланиши касалликлари” атамаси вульва ва қиннинг яллиғланишли шикастланиши, бачадон ва бачадон ортиқларининг яллиғланиши, шунингдек, тос тўқимасининг яллиғланиши каби аёл жинсий соҳасининг турли касалликларини ўз ичига мужассамлаштиради. Илмий тадқиқотларнинг маълумотларига кўра ёш қизларда вульвовагинитларнинг учраши 93%, ўсмирларда 53% гача етган, улардан 60% рецидивланувчи характерга эга бўлиб, носпецифик вульвовагинитлар 85% ни ташкил қилади².

Жаҳон амалиётида аёл жинсий аъзоларининг яллиғланиш касалликлари, хусусан ўсмирлардаги носпецифик вульвовагинитлар, иммун статус, ушбу патологиянинг терпийасини ўрганиш саволлари замонавий гинекологиянинг долзарб масалалари бўлиб ҳисобланади. Иммун статуснинг ўзгариши касалликнинг кечиши ва прогнозини аниқлаб беради. Шу боис иммунологик реактивлигининг исталган пасайиши кейинчалик шартли патоген микрофлоранинг фаоллашиши билан вагинал микрофлора мувозанатининг бузилишига олиб келиши мумкин. Юқорида баён қилинганларнинг барчаси ўсмир қизларда носпецифик вульвовагинитларда иммун статусни тизимли ва маҳаллий даражада ўрганиш, касалликнинг турли клиник вариантларида иммуномодуляторларни асосли қўллаш, дифференциацияланган терапиянинг патогенетик асосланган оптимал схемасини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб ҳисобланади.

Бугунги кунда Қозоғистон ва Ўзбекистон Республикаларида ўсмир-қизлар орасида турли касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтириш бўйича кенг қамровли дастурий чора-тадбирлар олиб борилмоқда. Шу муносабат билан болаларга тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, носпецифик вульвовагинитларнинг келиб чиқишида иммун механизмларни аниқлаш йўли билан оналар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни тадбиқ этиш ва ушбу патологиянинг янги патогенетик асосланган терапиясининг дифференциацияланган усулини ишлаб чиқиш

¹ WHO 2016. Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016-2021 <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/>

² Адамьян Л.В. Вульвовагинит у девочек в препубертатном и пубертатном периодах развития (обзор литературы)/ Л.В.Адамьян, Е.В.Сибирская, И.Е.Колтунов, И.В.Поддубный, Л.В.Шостенко, А.В.Шостенко, Е.А.Шмелькова, В.В.Смоленцева// Проблемы репродукции.- 2018.-№ 3.-С.49-54.

ушбу соҳа мутахассисларининг олдида турган энг долзарб муаммо бўлиб ҳисобланади.

Ушбу диссертацион тадқиқот иши маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 2 ноябрдаги ПФ№-2650 билан тасдиқланган “Ўзбекистонда 2016-2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида” ги Қарори, 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-№-4947 билан тасдиқланган “Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси ҳақида” ги Президент Қарори, ва 2017 йил 20 июндаги ПФ-№3071 билан тасдиқланган “2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида” Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармонида белгиланган вазифаларнинг ечимини топишга имкон беради; шунингдек, 2016 йил 15 январдаги ПФ-176-сон «2016-2019 йилларда Қозоғистон Республикаси соғлиқни сақлашни ривожлантириш «Денсаулық» Давлат Дастурини тасдиқлаш бўйича» фармони ва шу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган масалаларнинг ечимига ёрдам беради.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишлари билан боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот IV Қозоғистон республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг “Ҳаёт ва саломатлик” ва VI Ўзбекистон республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтгача кўплаб тадқиқот ишларида муайян вульвовагинал инфекцияларни клиник ва иммунологик жиҳатдан ўрганишлар бўйича тадқиқотлар натижалари тақдим этилган (Ленкин С.Г., 2015). Болалар ва ўсмирлик даврида учрайдиган гинекологик касалликлар орасида кенг тарқалган патология сифатида шартли-патоген микроорганизмлар билан чақирилган инфекция натижасида келиб чиққан вульвовагинитлар шубҳасиз долзарб бўлиб қолмоқда (Раннева Л.К. ва ҳаммуал., 2016). Вульвовагинитни даволашнинг мураккаблиги кўплаб омиллар, шу жумладан болалик ва ўсмирлик даврида кенг қўлланиладиган антибиотикларга нисбатан касаллик кўзғатувчисининг резистентлигига боғлиқ (Кузнецова И.В. ва ҳаммуал., 2008; Савельева Г.М., 2017). Генитал трактнинг пастки қисмларида яллиғланиш жараёнининг маҳаллий ривожланиши кўпинча қиннинг таркибий ва физиологик хусусиятларига боғлиқ (Адамян Л.В. ва ҳаммуал., 2018). Шу сабабли қин шиллиқ қатламнинг ўрнашиб олган патогенларга жавобан ҳимоя омилларини ишлаб чиқариш қобилятини назардан четда қолдириб бўлмайди (Буралкина Н.А. ва ҳаммуал., 2010; Абдулазизова Ф.А. ва ҳаммуал., 2018). Илмий адабиётлар шарҳи умумий ва маҳаллий иммунитетнинг таркибий қисмлари ҳолати ҳақидаги зиддиятли маълумотларни тақдим этади (Лаврентьева И.В. ва ҳаммуал., 2009; Уварова Е.В. ва ҳаммуал., 2018; Nancy Van Eyk M. D. et al., 2009). Маҳаллий ва хорижий тадқиқотларнинг маълумотларига кўра

вульвовагинитларда иммун тизими параметрларининг ўзгариши ва улар билан боғлиқ бўлган цитокин мувозанатининг бузилиши вульва ва кинда яллиғланиш касалликларини комплекс даволашда иммуномодуляцион таъсирга эга бўлган дориларни қўллаш учун патогенетик асос бўлиб хизмат қилади (Ароченцева Н.В., Белая Ю.М., 2012; Зиядуллаев У.Х., 2013; Dei M. et al., 2010). Бундан ташқари, лаборатор иммун ташхислаш ва иммунологик мониторингини олиб бориш усуллари кенгайтириш жараёни фаол кечмоқда, бу иммун тизим дисфункциясини аниқ ташхислаш, касаллик кечишининг характери, терапия самарадорлигини аниқлашга имкон беради, бу эса кейинчалик иммунотроп препаратни танлашни аниқлаб беради (Егорова В. Н. ва ҳаммуал., 2012; Белова О.Г., Куликова Н.В., 2015; Altchek A., Deligdisch L., 2009).

Ҳозирги вақтда Қозоғистон Республикасида К.Ж. Кульбаева (1991) томонидан ўсмир-қизлар репродуктив тизимининг шаклланиши, А.Ш. Баубекова (2010), А.М. Сапарбеков (2001,) томонидан репродуктив саломатликни баҳолаш (2010), Н.С. Карабалын (2007), Г.Д. Кошкимбаева (2009), Г.Ж. Шакиева томонидан ўсмирлар орасида учрайдиган ЖЙБЮИ (2001), А.Б. Исенова (2010), Ж.Р. Ажетова (2003), Г.Б. Бапаева (2001) томонидан соматик ва гинекологик патологиянинг учраши бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилган, ўсмирларда вульвовагинитларнинг клиник-иммунологик текширувлари бўйича ишлар ўтказилмаган.

Энг самарали иммуномодуляторни ҳисобга олган ҳолда даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади. Шу сабабли, тақдим этилган ушбу тадқиқот иши долзарб ҳисобланади, чунки тадқиқот янги илмий натижаларга эришиш учун йўналтирилганлиги ва уларнинг жорий этилиши клиник вазифаларни ҳал қилиш, ўсмирларда носпецифик вульвовагинитларни ташхислаш ва даволашни такомиллаштиришга ёрдам беради. Ушбу муаммонинг ечими билан боғлиқ бўлган масалалар батафсил ўрганишга лойиқ, бу эса ушбу тадқиқотни ўтқозишга сабаб бўлди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малака ошириш институти илмий-тадқиқот ишлари режалари ва Қозоғистон Республикаси Акушерлик, гинекология ва перинатология илмий марказининг №0103 РК 00464 «Турли ёш гуруҳларида репродуктив фаолиятни асраш ва тиклашнинг янги технологиялари» (2007-2010 йй.) илмий-техник дастурига мувофиқ бажарилган ва 2012-2020 йилларга VI “Тиббиёт ва фармакология” Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мос келади.

Тадқиқотнинг мақсади иммуномодуляторларни қўллаш орқали ўсмирларда учрайдиган носпецифик вульвовагинитни даволаш самарадорлигини ошириш ва оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўсмирларда носпецифик вульвовагинитда соматик ва гинекологик патологиянинг учраши, тузилиши ва аҳамиятини ўрганиш;

ўсмирларда носпецифик вульвовагинитнинг клиник кечишининг хусусиятларини баҳолаш;

ўсмирларда носпецифик вульвовагинитда иммун ва цитокинлар кўрсаткичлари, қин ажралмасидаги (оқиндиси) нейтрофиллар фагоцитар фаоллигининг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

қиз болалар ва ўсмирларда носпецифик вульвовагинитлари кечишининг турли вариантларида вагинал ажратмаси нейтрофиллари фагоцитар фаоллиги, иммун тизими ва цитокинлар кўрсаткичлари ҳолатига кўра даволашнинг мукамал схемасини ишлаб чиқиш;

ўсмирларда носпецифик вульвовагинитларни дифферецирланган даволаш самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида назорат гуруҳи учун 20 нафарини соғлом пациент ташкил қилган, жинсий алоқа бошламаган, ҳайз кўрган 124 нафар пациентлар ва касалликнинг ўткир ости кечиши бўлган 62 нафар пациент ва ўткир кечиши бўлган 42 нафар пациентдан иборат носпецифик вульвовагинит билан оғриган 104 нафар пациентлар олинди.

Тадқиқотнинг предмети: хужайравий иммунитет ва цитокинлар кўрсаткичларини ўрганиш учун қон зардоби намуналаридан фойдаланилди, микробиологик текширувлар ва нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини ўрганиш учун қин ажралмаси олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Олдимизга қўйилган вазифаларни ечиш учун қуйидагилардан фойдаланилди: касаллик тарихини ретроспектив таҳлил қилиш, клиник текширув, микробиологик текширув натижалари, лимфоцитларнинг субпопуляцион таркиби, цитокинлар статуси, қин ажралмасидаги нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигини баҳолаш, кичик тос аъзоларининг трансабдоминал ультратовушли текшируви ва текширувнинг статистик усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

носпецифик вульвовагинит ривожланишига анамнездаги болалар инфекцияси, нафас йўллари касалликларининг кўп учраши, ЛОР касалликлар ҳамда менструал циклнинг дисфункциялари таъсири исботланган;

ўсмир-қизларда ўткир ва ўткирости носпецифик вульвовагинитларнинг клиник ва дифференциал хусусиятлари аниқланган;

ўсмирларда носпецифик вульвовагинит патогенезида хужайравий иммунитет, цитокин ҳолати ўзгаришининг ва қин ажратмаси нейтрофиллари фагоцитар фаоллигининг камайиши орасидаги ўзаро боғлиқлик аниқланган;

яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичларининг ўзгариши яллиғланиш жараёнининг клиник кечиши ва давомийлигига боғлиқлиги исботланган;

носпецифик вульвовагинитнинг ўткирости кечишида иккиламчи иммунтанқислик ривожланиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

иммунтанқисликнинг патогенетик роли нуқтаи назаридан ўсмирларда носпецифик вульвовагинитнинг ривожланиш механизмлари аниқланган;

Ўсмирларда носпецифик вульвовагинитларни ташхислашнинг кўп маълумотли мезонлари (клиник, микробиологик, иммунологик) таклиф этилган;

илк бор носпецифик вульвовагинит бўлган ўсмирларни клиник-лаборатор текширув асосида дифференциал терапиянинг патогенетик асосланган мукамал схемалари ишлаб чиқилган.

амалий болалар-ўсмирлар гинекологияси учун носпецифик вульвовагинит билан оғриган беморларини олиб бориш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган ва тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги текширувда фойдаланилган замонавий клиник, лаборатор-инструментал, статистик усуллар, беморлар сонининг етарлилиги, олинган натижаларнинг назарий ва амалий асосларга адекватлиги, олинган натижаларни хорижий ва маҳаллий текширув натижалари билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти иммункоррекцияловчи терапияни танлашни асослаб берувчи носпецифик вульвовагинитлар ривожланишининг патогенетик механизмини ўрнатишдан иборат. Аниқланган мезонлар иммун, цитокинли статус, қин ажралмасидаги нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги асосида кечишининг характерини верификация қилишга имкон беради ва патогенетик даражада комплекс терапияда касалликнинг чўзилувчан кечишини камайтиришга, клиник аҳамиятга эга бўлган ижобий самарага эришишга имкон берувчи рекомбинант интерлейкин-2 нинг қўлланилишини илмий асослаб беради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, терапиянинг ишлаб чиқилган ва тавсия этилган оптимал схемалари бемор аҳволининг клиник яхшиланишига эришиш, даво муддатини қисқартириш, ремиссия даврининг узайиши, беморлар ҳаёт сифатини ошириш, иқтисодий сарф-харажатларни камайтиришга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўсмирларда носпецифик вульвовагинитларни ташхислаш ва даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Қиз болалар ва ўсмирларда носпецифик вульвовагинитлар (ташхислаш ва даволаш)” услубий тавсияси тасдиқланган ва жорий қилинган (Нашр “02” март 2018й. Қозоғистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази Илмий кенгашининг №1-сонли баённомаси билан маъқулланган). Мазкур услубий тавсия клиник яхшиланиш, микробиологик, иммунологик, цитокин кўрсаткичларининг меъёрлашиши, касалликнинг яхши яқун топишига имкон беради.

Иммункоррекцияловчи препаратларни киритиш билан ўсмирларда носпецифик вульвовагинитларнинг дифференциацияланган терапияси бўйича илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиёти, хусусан, ҚР ССВ акушерлик, гинекология ва перинатология Илмий маркази

(14.05.18й. №6-сонли жорий этиш акти), “University Medical Center” Корпоратив Фондининг оналик ва болалик” Миллий Илмий маркази (20.03.2018й. №7-сонли жорий этиш акти), инсон репродукцияси шаҳар маркази, Олмаота №11-сонли шаҳар поликлиникаси амалиётига жорий қилинган.

Касаллик кечишининг давомийлиги, клиник ифодаланганлининг 2 мартага қисқариши, иммунологик ва цитокин кўрсаткичларининг меъёрлашиши маҳаллий иммункоррекцияловчи терапиянинг юқори даражадаги клиник самарадорлиги ҳақида далолат беради. Тадқиқотнинг жорий қилинган натижалари касаллик давомийлигини камайтириш, касаллик клиникасининг ифодаланганлигини пасайтириш, ёш пациентлар ҳаёт сифатини оширишга имкон берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг нашр қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш, шулардан докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш учун Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси тавсия этган илмий журналларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, 4 та боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 саҳифани ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган текширувнинг долзарблиги ва талабгорлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган изланиш объекти ва предмети характерланади, тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг аҳамияти очиб берилган. Тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этиш бўйича маълумотлар келтирилган, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақидаги маълумотлар такдим этилган.

Диссертациянинг **“Қизлар ва ўсмирларда вулвовагинитлар муаммоларининг замонавий ҳолати”** деб номланган биринчи бобида ёш жиҳатидан вулвовагинитларнинг тарқалганлиги ва тузилишига кўра маҳаллий ва хорижий адабиётлар, ёш жиҳатидан қиннинг нормал микробиоценози ва қиннинг биологик ҳимоя функцияси ҳақидаги маълумотлар келтирилган, иммун ва цитокинли статус, жинсий тизимнинг умумий ва маҳаллий иммунитетини ҳақидаги маълумотлар акс эттирилган.

Диссертациянинг **“Носпецифик вулвовагинитлар бўлган ўсмирларда текшириш материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида 2007-2010 йиллар мобайнида текширув ўтказилган қизлар ва ўсмирларнинг

умумий характеристикалари келтирилган, махсус тадқиқот усуллари ёритиб берилган. Тадқиқот ишининг мақсад ва вазифаларига мувофиқ носпецифик вулвовагинит бўлган, ҳайз кўрган, жинсий алоқа бошланмаган тўлиқ 11 ёшдан тўлиқ 18 ёшгача бўлган 104 нафар ўсмирларда чуқур текширувлар ўтказилган. Танлов мезонлари сифатида шикоятларнинг мавжудлиги, носпецифик вулвовагинит мавжудлигининг клиник ва лаборатор тасдиғи, ҳозирги текширувга қадар бир ой ичида тизимли ва маҳаллий антибактериал даволаш ўтказилмаганлиги, инкор этилган ЖЙБЮИ лар олинди. Улардан 62 нафаридан (II гуруҳ) носпецифик вулвовагинитнинг ўткирости ва 42 нафар (III гуруҳ) беморларда эса касалликнинг ўткир кечиши аниқланди. Таққослаш гуруҳига (I гуруҳ) 20 нафар соғлом пациентлар киритилди. Шикоятларнинг йўқлиги, вагинал микрофлоранинг нормал клиник ва микробиологик тасдиғи, инкор этилган ЖЙБЮИ лар, ҳозирги текширувга қадар бир ой ичида тизимли ва маҳаллий антибактериал даволаш ўтказилмаганлиги танлов мезонлари сифатида олинди.

Ташхисни текшириш (верификациялаш) шикоятлар, анамнез маълумотлари, клиник, микробиологик, иммунологик ва цитокин текширувлар натижалари асосида белгиланди.

Ташхис қарорини қабул қилиш стратегияси:

I босқич: анамнез маълумотлари, клиник субьектив ва объектив симптомларни таҳлил қилиш, клиник материални олиш техникасига риоя қилиш билан клиник материалларга эга бўлиш.

II босқич: лаборатор тадқиқотлар.

III босқич. клиник, микробиологик, иммунологик, цитокин тадқиқотлар натижаларини таққослаш, ташхис қўйиш.

Қин ажралмасининг микробиологик текшируви (бактериоскопик): носпецифик бактериал вулвовагинитнинг асосий белгиси шартли патоген микрофлора бўлиб, беморлар контингенти бошиданок “носпецифик”, яъни, носпецифик вулвовагинит бўлган беморлар бўлди, бу эса гуруҳларни танлаш услубиятининг тўғрилигини тасдиқлади.

Жинсий йўл билан юкувчи инфекцияларни инкор этиш Урогенитал инфекцияларнинг диагностикаси ЖЙБЮИ ларни аниқлаш учун РФ Новосибирск вилояти «Вектор-Бест» ЁАЖ/Колцово томонидан ишлаб чиқарилган реагентлар тўплами ёрдамида ПЗР усулида (Олмаота ш. ИИДҚ) амалга оширилди.

Иммунологик тадқиқотлар: периферик қонда CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ лимфоцитларнинг субпопуляцион таркибини баҳолаш «Статус» (Сорбент МЧЖ / Подолск, Россия) томонидан ишлаб чиқарилган «иккита белгили» лазер оқимли цитометри ёрдамида моноклонал антитаналарни қўллаган ҳолда ҚР ССВ ПваБЖИМ нинг иммунология лабораториясида амалга оширилди, яъни қон намунасига бир вақтнинг ўзида моноклонал таркибида турли бўёвчи моддалар (FITC – флюорисцеин-5-изотиоционат и PE – фикоэритрин) бўлган антителаларнинг иккита тури қўшилди.

Цитокин тадқиқотлари ҚР ССВ АГваПИМ иммунология лабораториясида ўтказилди.

Цитокин текширувлари ҚР ССВ АГваПИМ иммунология лабораториясида олиб борилди. IL-6 цитокин концентрацияси «Цитокин» (СПб / РФ) МЧШда ишлаб чиқарилган иммунофермент таҳлили учун тегишли тест-тизими, гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ ва альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ иммунофермент таҳлили учун «Вектор-Бест» (/Кольцово, Новосибирск вил., РФ) ЁАЖда ишлаб чиқарилган IFN- γ , TNF- α тегишли тест-тизимлари ёрдамида аниқланди. ҚР ССВ АГваПИМ иммунология лабораториясида вагинал секретция нейтрофилларининг фагоцитар фаоллиги (фагоцитар индекси, фагоцитар миқдори, нейтрофилларнинг ютиш ва ҳазм қилиш қобилияти) баҳоланди.

Аниқланган иммунологик, цитокин ўзгаришлари, қин секретцияси фагоцитар функциясини тузатиш учун II ва III гуруҳлар учун дифференциаллашган даволаш схемаси ишлаб чиқилди ва тавсия этилди.

II гуруҳ – носпецифик вульвовагинитнинг ўткирости ҳолати бўлган 62 нафар бемор:

II А - 20 нафар бемор; 1 схема (стандарт даволаш + Ронколейкин 250 минг бирликда, 1 мл. икки маротаба, локал кунора);

II В - 25 нафар бемор; 2 схема (стандарт даволаш + Ронколейкин 250 минг бирликда, 1 мл. кунора икки маротаба, т/о);

II С - 17 нафар бемор; 3 схема (анъанавий даволаш).

III гуруҳ – ўткир носпецифик вульвовагинит бўлган 42 нафар бемор: 2 схема (стандарт даволаш + Ронколейкин 250 минг бирликда, 1 мл. бир маротаба, т/о);

Statistica 10 ва SAS JMP 11 амалий дастурларининг пакетларидан фойдаланиб маълумотларга статистик ишлов берилди. Манна-Уитни нопараметрик мезонлари асосида миқдорий шкалалар бўйича иккала гуруҳ таққосланди. Краскел-Уоллес нопараметрик мезонлари асосида миқдорий шкалалар бўйича уч ва ундан ортиқ гуруҳлар таққосланди. Миқдорий кўрсаткичларни ёритиш учун ўртача қиймат ва « $M \pm S$ » форматида стандарт оғишдан фойдаланилди. Ўзгарувчан миқдорлар учун барча графикларда ўртача арифметик қиймат нуқта билан, медиана горизонтал кесма, кватиличи масофа тўғри бурчак билан, минимал ва максимал қийматлар вертикал кесма билан белгиланган. Икки даврни таққослаш ҳолатида кўрсаткичлар динамикасининг таҳлили Вилкоксон нопараметрик мезонлари асосида, уч ёки ундан ортиқ даврларни таққослаш ҳолатида – Фридман мезонлари асосида олиб борилди. Бинар ва номинар кўрсаткичлар учун турли қийматларнинг статистик аҳамияти Пирсон Хи-квадрат мезонларидан фойдаланиб аниқланди. Статистик аҳамият даражаси хато эҳтимолининг 0,05 даражасида белгиланди.

Диссертациянинг «**Текширувдан ўтган ўсмирларнинг клиник-иммунологик маълумотлари**» деб номланган учинчи бобида носпецифик вульвовагинитда анамнестик, клиник, иммунологик, цитокин, микробиологик тадқиқотлар натижалари, қин секретцияси нейтрофилларининг фагоцитар фаоллиги таҳлил қилинди.

Қизларда менархенинг ўртача ёши 12 ёшни ташкил қилган (P даражаси ($df=2$) 0,5738), бу адабиёт маълумотларига кўра кўпчилик ўсмир-қизларда ҳайз кўришнинг бошланишига тўғри келади (12-15 ёш). “Экстрагенитал касалликлар” категорияси бўйича гуруҳлар деярли бир-биридан фарқ қилмаган (P даражаси ($df=2$)). Экстрагенитал патология тузилмасида тез-тез учрайдиган нафас аъзоларининг ўткир ва сурункали касалликлари 33% ҳолатларда етакчи ўринни эгаллаган. Анамнестик маълумотларнинг тахлили шуни кўрсатдики, вулвовагинит бўлган кўпчилик пациентлар туғилганидан бошлаб нафас аъзоларининг ўткир ва сурункали касалликлари билан оғриганлар, юқори нафас йўллариининг ўткир вирусли ва респиратор касалликларини бошдан кечирганлар, эҳтимол булар вулвовагинит учун преморбид фон бўлиб ҳисобланган бўлиши мумкин. 24 пациентлар (21,2%) бир ёки бир неча болалар юқумли касалликларини ўтказганлар, асосан вирусли характерга эга бўлган инфекция касалликларнинг юқори частотада учраши келажакда репродуктив тизимнинг бузилишларига олиб келиши мумкин. Текширувларимиз шуни кўрсатдики, юқори нафас йўллари, ЛОР аъзоларининг ўткир ва сурункали касалликлари вулвовагинитнинг маркери бўлиб ҳисобланди, бу 53,8% ҳолатда ўз тасдиғини топди.

“Гинекологик касалликлар” категорияси бўйича гуруҳлар деярли бир-биридан фарқ қилмаган, вулвовагинит бундан мустасно (P ($df=2$) 0,0396). Гинекологик анамнезни ўрганишда шу нарса аниқландики, 24 (23,0%) пациентлар болалигида вулвовагинитдан бир неча марта даволанган. Қиёсий тахлил олиб борилганда касалликнинг ўткир кечиши билан таққосланганда носпецифик вулвовагинитнинг ўткирости кечиши бўлган пациентларда илгари вулвовагинит 2 марта кўп учраган. “Оофоритнинг эхо белгилари” ёки «Салпингитнинг эхо белгилари» каби кичик тос аъзоларининг УТТ хулосаларига кўра салпингит ва оофарит ташхислари ултратовушли ташхислаш бўйича мутахассислар томонидан қўйилган, бироқ ректоабдоминал текширувда бачадон ортиқларини пайпаслаб кўрилганда оғриқ, бачадон ортиқларининг бироз катталашини, бачадон ортиқлари соҳасида тизимча, бачадон ва ортиқларининг силжиши каби оофарит ва салпингитнинг диагностик мезонлари аниқланмаган ва клиник кўриниши ҳам кузатилмаган.

Текширувдан ўтган пациентларнинг 15 (12%) нафарида менструал функциянинг бузилиши аниқланган, олиб борилган сўровномага кўра уларнинг умумий аҳволи ва ҳаёт сифатига таъсир кўрсатмасида, гипоменструал синдром оғриқли, кам кузатиладиган, кам миқдордаги ва кам давом этадиган менструация, гиперменструал синдром кўп миқдордаги ва давомий менструация билан намоён бўлган.

Ўткирости кечишида қизариш 66,1%, қичишиш 50,0 %, ачишиш 40,3 %, ташқи жинсий аъзолар соҳасида оғриқ 33,9 %, ажралма келиши 25,8%, дизурия 11,3% ҳолатларда асосий шикоятлар бўлиб ҳисобланди (1-жадвал).

Визуал кўрувда қинга кириш йўлининг гиперемияси 80,6% ва унинг шиши 48,4% ҳолатларда аниқланди.

Жадвал 1

“Даволанишгача” даврда бинар ўзгарувчан бўйича “Шикоятлар” ва “Объектив маълумотлар” категорияларининг ўзгарувчан “Гурух” қийматини таққослаш (кўрсаткичнинг мавжудлик фоизи).

Кўрсаткичлар	Ўткирости вульвовагинит (n=62)	Ўткир вульвовагинит (n=42)	Жами	P даражаси (df=2)
Шикоятлар				
Ажралма	16 (25,8%)	19 (45,2%)	35	0,0009
Қизариш	41 (66,1%)	30 (71,4%)	71	<0,0001
Вульвовагинал қичишиш	31 (50,0%)	24 (57,1%)	55	<0,0001
Ачишиш	25 (40,3%)	22 (52,4%)	47	0,0003
Вульвовагинал оғриқ	21 (33,9%)	18 (42,9%)	39	0,0026
Оғриқли сийиш	7 (11,3%)	5 (11,9%)	12	0,2772
Объектив маълумотлар				
Катта жинсий лаблар гиперемияси	18 (29,0%)	23 (54,8%)	41	<0,0001
Қинга кириш йўлининг гиперемияси	50 (80,6%)	39 (92,9%)	89	<0,0001
Уретра ташқи тешиги гиперемияси	29 (46,8%)	16 (38,1%)	45	0,0007
Катта жинсий лаблар шиши	12 (19,4%)	13 (31,0%)	25	0,0173
Қинга кириш йўлининг шиллик қаватининг шиши	30 (48,4%)	30 (71,4%)	60	<0,0001
Уретра ташқи тешиги шиши	16 (25,8%)	13 (31,0%)	29	0,0218
Оралик гиперемияси	15 (24,2%)	16 (38,1%)	31	0,0052

Уретра ташқи тешигининг гиперемияси ва шиши 46,8% ва 25,8%.

Катта жинсий лаблар гиперемияси ва шиши 29,0% ва 19,4%.

Оралик гиперемияси 24,2% да аниқланди. Кўрувда касалликнинг ўткирости кечишида яллиғланиш симптомларининг ифодаланганлик даражасидаги диссонанс эътиборни жалб қилди. Ўткирости вульвовагинит учун катта ва кичик лаблар ички юзаларининг чегараланган гиперемияси, қинга кириш йўлининг димланган гиперемияси ва шиши, кучсиз ифодаланган субъектив маълумотларда қон томирларининг инъекцияланганлиги яллиғланиш жараёнининг объектив белгилари бўлиб ҳисобланади.

Ўткир кечишида жинсий аъзолар соҳасидаги қизариш 71,4%, қичишиш 57,1% ва ачишиш 52,4% ҳолатларда энг кўп учраган шикоятлар бўлиб ҳисобланди. Кўрувда қинга кириш йўли шиллик қаватининг гиперемияси 92,9% ва шиши 71,4% аниқланди.

Шундай қилиб, вульвовагинит билан оғриган гурухларда даволанишгача кўпинча қизариш ва қичишишга бўлган шикоятлар кўп кузатилган, деб хулоса қилиш мумкин. Ўткирости вульвовагинит бўлган гурухга нисбатан ўткир вульвовагинит бўлган гурухда кўпинча ажралма келиши, ачишиш ва оғриқ каби шикоятлар кўп кузатилган. Шунингдек объектив текширувнинг барча кўрсаткичлари бўйича ҳам гурухлар фарқ қилган (2-жадвал).

Кўрув вақтида даволанишгача вульвовагинитнинг ўткирости кечишида ажралмаларнинг кам миқдорда келиши 64,5%, ўртача миқдорда келиши 35,5% ни ташкил қилган бўлса, ўткир кечишида эса ажралманинг кўп миқдорда келиши 40,5%, ўртача миқдорда келиши 59,5% ни ташкил қилган.

Ўткирости кечишида ажралманинг кўп миқдорда, ўткир кечишида эса кам миқдорда бўлиши текширувдан ўтган пациентларда кузатилмаган.

Жадвал 2

“Даволанишгача” даврда “Вагинал ажралма миқдори ва характери” категорияларини ўзгарувчан бинар бўйича ўзгарувчан “Гурух” қийматларини таққослаш (кўрсаткичнинг мавжудлик фоизи).

Кўрсаткич	Назорат (n=20)	Ўткирости вульвовагинит (n=62)	Ўткир вульвовагинит (n=42)	Р даражаси (df=6)
Ажралма миқдори				
кам	6 (30,0%)	40 (64,5%)	0 (0,0%)	<0,0001
ўртача	14 (70,0%)	22 (35,5%)	25 (59,5%)	
кўп	0 (0,0%)	0 (0,0%)	17 (40,5%)	
Ажралма ранги				
Оқимтир	20 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,0001
Оқимтир-сарғиш	0 (0,0%)	27 (43,5%)	8 (19,0%)	
Сарғиш	0 (0,0%)	22 (35,5%)	16 (38,1%)	
Сарғиш-кўкимтир	0 (0,0%)	13 (21,0%)	17 (40,5%)	
Йўк	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	

Қиндан келган ажралма рангининг характери бўйича II гуруҳда 21% ҳолатда ва III гуруҳда 40,5% ҳолатда сарғиш-яшил, мос равишда 35,5% ва 38,1% ҳолатларда сарғиш, 43,5 % и 19% ҳолатларда оқимтир-сарғиш бўлган.

Шундай қилиб, хулоса қилиш мумкинки, статистик аҳамиятга эга ажралма миқдорининг кўрсаткичи бўйича фарқланади: ажралма вульвовагинит бўлган гуруҳларда кўпроқ, ажралманинг ранги бўйича гуруҳлар фарқланади: назорат гуруҳида фақат оқимтир ранг, ўткирости вульвовагинит бўлган гуруҳда эса – оқимтир-сарғиш ва сарғиш ранг учрайди, ўткир вульвовагинит бўлган гуруҳда сарғиш ва сарғимтир-яшил ранг устунлик қилади.

3 - жадвал асосида шундай хулоса қилиш мумкинки, вульвовагинит бўлган гуруҳларда аҳамиятли даражада юқори бўлган лейкоцитлар, эпителий, шиллик бўйича гуруҳлар бир-биридан фарқланади. Гуруҳлар шунингдек микрофлора бўйича ҳам фарқланади: назорат гуруҳига (73,8-35,7% vs 20%) нисбатан вариабелли кўпинча ўткирости ва ўткир вульвовагинит бўлган гуруҳларда кўп учрайди, Гр+ ўткирости вульвовагинит бўлган гуруҳга (80%, 64,3%, 13%) нисбатан назорат гуруҳида ва ўткир вульвовагинит бўлган гуруҳда кўп учрайди, замбуруғлар кўпроқ ўткир вульвовагинит бўлган гуруҳда (13% vs 0%) мавжуд.

Соғлом қизлар ва ўсмирларда (I гуруҳ) қин ажралмасини Грам бўйича суртмаларини микроскопик текширувининг натижаларига кўра қуйидагилар аниқланди: бир-икки лейкоцитлар кўрув майдонида 85,0%, 10 дан кам кўрув майдонида 15,0%, эпителиал хужайралар кўрув майдонида кам миқдорда 85,0%, ўртача миқдорда 15,0%, ўртача миқдорда шиллик 55%, коккли Грам (+) микрофлора 80,0%, аралаш Грам (+), Грам (-), грамвариабел флорали

20,0% ҳолатларда учраган, бу пубертат ёшдаги микрофлоранинг меъёрий кўрсаткичларига мос келади.

Жадвал 3

“Даволанишгача” бўлган даврда “Вагинал ажралманинг бактериологик текшируви” категориясининг бинар ўзгарувчан бўйича ўзгарувчан “Турух” қийматини таққослаш (кўрсаткичнинг мавжудлик фоизи).

Кўрсаткич	Назорат (n=20)	Ўткирости вульвовагинит (n=62)	Ўткир вульвовагинит (n=42)	P даражаси (df=6)
Лейкоцитлар				
Йўк	17 (85,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,0001
10 гача	3 (15,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
11 дан 19 гача	0 (0,0%)	19 (30,6%)	10 (23,8%)	
20 ва ундан ортиқ	0 (0,0%)	43 (69,4%)	32 (76,2%)	
Эпителий				
3 дан 6 гача	17 (85,0%)	7 (11,3%)	6 (14,3%)	<0,0001
7 дан 10 гача	3 (15,0%)	37 (59,7%)	17 (40,5%)	
11 дан 15 гача	0 (0,0%)	18 (29,0%)	19 (45,2%)	
Шиллик				
кам	9 (45,0%)	11 (18,0%)	6 (14,3%)	0,0006
ўртача	11 (55,0%)	27 (44,3%)	13 (31,0%)	
кўп	0 (0,0%)	23 (37,7%)	23 (54,8%)	
Микроорганизмлар				
Вариабелли	4 (20,0%)	45 (73,8%)	15 (35,7%)	<0,0001
Гр+	16 (80,0%)	8 (13,1%)	27 (64,3%)	
Замбуруғлар	0 (0,0%)	8 (13,1%)	0 (0,0%)	

Қин ажралмасини Гр бўйича суртмаларини микроскопик текширувининг натижаларига кўра II ва III гуруҳлар таққослаб кўрилганда қуйидагилар аниқланди: лейкоцитлар кўп миқдорда 69,4% ва 76,2%, ўртача миқдорда 30,6% ва 23,8% ҳолатларда учраган. Эпителиал ҳужайраларнинг десквамацияси II ва III гуруҳлар таққослаб кўрилганда 29,0% ва 45,2% ҳолатларда кучли, 11,3% ва 14,3% ҳолатларда кучсиз ифодаланган. Қин ажралмаси микрофлораси II ва III гуруҳларда коккли Грам (+) флора 13,1% ва 64,3%, аралаш Грам (+), Грам (-), грамвариабелли флора билан мос равишда 73,8% ва 35,7% ни ташкил қилган. II гуруҳда микроскопия қилинганда хамиртурушсимон замбуруғлар 13,1% ҳолатда аниқланган бўлиб, ПЗР да натижа манфий бўлган. Вулвовагинитнинг кучли ифодаланган клиник кўринишида кундалик амалий ишда Грам бўйича бўяш, ПЗР каби ташхислашнинг бошқа усуллари мавжудлигида ўтказиш муддати узок бўлганлиги, нархи қимматлиги боис ЖССТ культурал текширувни қўллашни тавсия этмайди. Шундай қилиб, пациентлар контингенти бошиданок “носпецифик”, яъни носпецифик вульвовагинит бўлган пациентлардан иборат бўлган ва шартли патоген флора асосий маркер бўлиб ҳисобланган, бу гуруҳларни танлашда тўғри услуб қўлланганлигини тасдиқлайди.

Жадвал 4 асосида шундай хулосага келиш мумкинки, даволанишгача гуруҳлар деярли барча иммунологик кўрсаткичлар бўйича аҳамиятли даражада фарқ қилган, бунда назорат гуруҳи CD3, CD4, CD8, CD20 ва TNF α

каби кўрсаткичлар бўйича ўткирости вулвовагинит бўлган гурухга нисбатан ўткир вулвовагинит бўлган гурухга яқинроқ бўлган. IL6 кўрсаткичи вулвовагинит бўлган гурух билан таққосланганда назорат гурухида паст бўлган (ўртача 13-15 пг/мл га).

Жадвал 4

“Даволанишгача” бўлган даврда “Иммунологик кўрсаткичлар” категориясининг бинар ўзгарувчан бўйича ўзгарувчан “Гурух” қийматини таққослаш (ўртача ± ўрта квадратик оғишлар).

Кўрсаткич	Назорат (n=20)	Ўткирости вулвовагинит (n=62)	Ўткир вулвовагинит (n=42)	P даражаси (df=2)
CD3%	64,54 ± 0,34	59,42 ± 2,21	69,21 ± 7,03	<0,0001
CD4%	53,92 ± 1,17	49,49 ± 2,67	53,08 ± 4,83	<0,0001
CD8%	23,21 ± 0,83	20,77 ± 2,09	22,05 ± 1,80	<0,0001
CD20%	15,32 ± 0,90	12,49 ± 0,65	14,89 ± 1,42	<0,0001
IL6 пг/мл	22,62 ± 2,12	38,19 ± 8,69	36,47 ± 36,45	<0,0001
IFNγ пг/мл	11,02 ± 0,89	12,46 ± 4,01	17,41 ± 17,55	0,3438
TNFα пг/мл	4,48 ± 0,65	3,96 ± 0,52	4,24 ± 1,10	0,0096

Жадвалдан кўриниб турибдики, носпецифик вулвовагинитнинг ўткир кечишида соғлом қизлар гурухидаги шундай кўрсаткичлари билан таққосланганда етилган Т-лимфоцитлар, CD3+лимфоцитларининг ошиш тенденцияси кузатилган, бунда Т-хелпер CD4+, цитотоксик CD8+ ва CD20+ В-лимфоцитлар даражаси соғлом гурухда шундай кўрсаткичлар даражасидан фарқ қилмаган. Ўткирости кечишида Т-лимфоцитлар CD3+лимфоцитлар нисбий миқдорининг, В-лимфоцитларнинг CD20+ лимфоцитлар (P<0,05) ишонарли пасайиши қайд этилган (P<0,05) ва соғлом қизлар гурухининг кўрсаткичлари билан таққослаганда, CD4+ ва CD8+ лимфоцитлари кўрсаткичларининг пасайиш тенденцияси кузатилган. Кўрсатиб берилган ўзгаришлар шу ҳақида далолат берадики, яллиғланиш жараёнининг бошида инфекцион агентлар таъсири остида кейинчалик кўзгатувчиларнинг элиминацияси билан иммун тизимнинг активациясига йўналтирилган Т-лимфоцитларнинг интенсив адекват дифференцировкаси рўй беради. Шундай бўлсада, ўткир жараёнда CD4+ ва CD8+ лимфоцитларнинг меъёрий нисбий миқдори аниқланган. Цитотоксик Т-лимфоцитларнинг даражаси IFN-γ ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ бўлиб, Th1- хужайравий тури бўйича иммун жавобнинг ривожланишини фаоллаштиради ва табиий киллерлар активациясида иштирок этади. Ўткир кечишнинг ўткирости кечишига ўтишида қонуний равишда хужайралараро ўзаро таъсирнинг бузилиши ва иммункомпетент хужайралари захира имкониятларининг камайиши натижасида Т- ва В-лимфоцитлар дифференцировкасининг бостирилишини кутиш мумкин.

Даволашгача TNF-α, IL-6, IFN-γ цитокинлари даражасини текшириш шуни кўрсатдики, периферик кон цитокин профилининг ўртача кўрсаткичлари, кўрсаткичларнинг кенг тарқоқлиги боис, назорат гурухининг ўртача кўрсаткичларидан ишонарли даражада фарқ қилмаган. Индивидуал кўрсаткичлар таҳлил қилинганда назорат қийматларининг 2 бараварга

ошганлиги, ҳамда – 4 марта ва ундан ортиқ юқори кўрсаткичлар қайд қилинган.

Жадвал 5

Текширувдан ўтганларда цитокинларнинг юқори даражадаги миқдорининг учраши

Кўрсаткич (пг/мл.)	I гуруҳ (n=20)	II гуруҳ (n=62)	III гуруҳ (n=42)
IFN- γ	0	15,0 \pm 8,0*	23,8 \pm 6,6**
TNF- α	10,0 \pm 6,7	20,0 \pm 8,9	21,4 \pm 6,3
IL-6	0	20,0 \pm 8,9*	14,3 \pm 5,4**
* 1 ва 2 гуруҳлар орасида $P \leq 0,05$ бўлганда тафовут ишонарли.			
** 1 ва 3 гуруҳлар орасида $P \leq 0,05$ бўлганда тафовут ишонарли.			

I гуруҳда IFN- γ , TNF- α ва IL-6 цитокинларининг юқори даражада бўлиши кузатилмаган. Яллиғланиш реакциясидан ташқарида қонда цитокинлар миқдори жуда кам бўлган. Организмга микроорганизмлар тушганида ёки тўқималар шикастланганида уларнинг синтези кучайишни бошлайди. TNF α нинг ошиши текширувдан ўтганларнинг 10% да қайд этилган.

Ўткирости кечишида (II гуруҳ) IFN- γ маҳсулотининг ошиши беморларнинг 15% да кузатилди, бунда адекват юқори даража (4 баробар) фақат бир беморда (5%) кузатилди. Иммунорегулятор IFN- γ ишлаб чиқарилишининг етишмаслиги CD4+ хужайралари функционал фаоллигининг бузилишини акс эттиради ва иммун дисфункциянинг шаклланишига ўз хиссасини кўшади. TNF- α ва IL-6 маҳсулотининг оширилган даражаси 20% беморларда қайд этилди, бунда адекват юқори даража (4 баробар ва ундан кўпроқ) биронта ҳам беморда кузатилмади, IL-6 эса – фақат 3 беморда кузатилди (15%) (3/20). TNF- α ва IL-6 маҳсулотининг бостирилиши шунингдек эффектор хужайраларнинг инфекция ўчоғига рекрутациянинг йўқлиги, фагоцитар ва бактерицид фаолликнинг пасайиши билан ассоциацияланади.

Ўткир кечишида (III гуруҳ) IFN γ маҳсулотининг ошиши бироз кўпроқ, 23,8% беморларда, қайд этилди, бунда етарли даражадаги юқори таркиб (4 баробар) 3/42 (7,1%) беморларда қайд этилди. TNF- α маҳсулотининг юқори даражаси 21,4% беморларда қайд этилди, бунда жуда юқори даражадаги (4 баробар ва ундан кўпроқ) маҳсулот битта ҳам беморда кузатилмади. IL-6 оширилган маҳсулотлари 14,3% беморларда кузатилди, бунда юқори даражадаги маҳсулот текширувдан ўтганларнинг 4,7% қайд этилди.

Шуни таъкидлаш лозимки, яллиғланган цитокиннинг IFN- γ ва IL-6 оширилган маҳсулоти ($P \leq 0,05$) касалликнинг ўткир ҳолатида, ўткирости ҳолат билан таққосланганда, 1,6 мартаба кўпроқ учраши аниқланди. Бироқ адекват даражада унинг юқори маҳсулоти носпецифик вулвовагинит кечишининг иккала вариантыда ҳам кузатилмади. Носпецифик вулвовагинит кечиш ҳолатининг ҳар иккала вариантыда ҳам унинг етарли даражадаги юқори маҳсулоти деярли кузатилмади. Бу яллиғланишга қарши цитокинлар фаоллигининг даражаси тўғридан – тўғри яллиғланиш жараёнининг клиник кечишига боғлиқлиги ҳақида далолат беради.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар инфекцияга қарши ҳужайравий ва гуморал иммунитетнинг йўқотилиши ҳақида далолат беради, чунки TNF α Т-ҳужайравий фаоллашиши ва учун моноклеар фагоцитларнинг фаоллашиши учун костимулятор вазифасини бажаради, фаоллашиши учун В-ҳужайралари орқали антитаналар ҳосил бўлишига ёрдам беради, IL6 иммунологик реакцияларнинг ўзига хослиги ва етарлилиги учун жавоб беради.

Шундай қилиб, иммунологик назоратнинг сусайганлиги шароитида яллиғланишга қарши цитокинлар маҳсулотининг бузилиши, қин секрецияси нейтрофиллари фагоцитар фаоллигининг ўзгариши билан намоён бўлувчи иммун статусдаги ўзгаришлар, нафақат кўзгатувчилар элиминациясининг нотўлиқ бўлиши, балки юқорига кўтарилувчи инфекциянинг ривожланиши учун қулай шароит яратади.

Қиннинг локал химояси омиллари орасида фагоцитар тизим катта аҳмиятга эга. Патоген микробларга нисбатан фагоцитар функцияни амалга оширишдан ташқари нейтрофиллар, иммун жавобнинг индуктив ва афферент босқичларида иштирок этади. Шиллиқ қаватнинг антимикроб химояси, тўқималарда специфик иммун реакция, ҳамда резистентликнинг турли турлича механизмларини таъминлаб берувчи мукоз ассоциацияланган лимфоид тўқимани ўз ичига олган турли механизмлар билан таъминланади. Биз носпецифик вулвовагинитнинг кечишига кўра қин ажралмаси фагоцитар тизимининг кўрсаткичларини ўргандик. Қин секретини нейтрофиллари фагоцитар фаоллигини баҳолаш шуни аниқладики, вагинал секретнинг ҳазм қилиш функцияси ўсмирлик даврида яққол ифодаланган вақтда, I гуруҳда қин секретининг ютиш функцияси репродуктив ёшдаги соғлом аёллар параметрига мос келади.

Ўткир ости кечишида (II гуруҳ) вагинал секретнинг фагоцитар функцияси назорат гуруҳи (I гуруҳ) билан таққослаганда вагинал секретнинг ютиш қобиляти ўртача кўрсаткичларининг бироз ошганлигини аниқлади, бироқ ишонарли фарқ қилмади. Бунда, вагинал секрециянинг ҳазм қилиш қобиляти камайди, бу эса НСТ индексларининг стимуляция қилинган вариантда сезиларли пасайишида намоён бўлди (Стим. НСТ - $12,4 \pm 4,9\%$, $P \leq 0,05$). Спонтан НСТ кўрсаткичи тегишли назорат қийматларидан паст эди, бироқ сезиларли фарқ қилмади, бу эса кўрсаткичларнинг кенг тарқоқлиги билан боғлиқдир. Касалликнинг ўткир кечишида (III гуруҳ) вагинал секрециянинг ҳам ютиш, ва ҳамда ҳазм қилиш функцияларининг барча кўрсаткичлари назорат гуруҳининг тегишли кўрсаткичларидан сезиларли даражада фарқ қилмади, бироқ спонтан ва стимуляция қилинган фагоцитар индексларининг ошиши ва фагоцитар миқдорининг камайиши тенденцияси кузатилди.

Касалликнинг ўткир ости кечишининг кўрсаткичларини ўткир кечиши билан солиштирганда, ютиш қобиляти бўйича сезиларли фарқ йўқ эди, аммо ўткир ҳолат олдида бактерицид фаоллигининг ўткир ҳолатдагига қараганда сезиларли даражада пасайганлиги кузатилди. Носпецифик вулвовагинитнинг ўткир кечишида локал секреция фагоцитар функцияси

қоникарли эди, ўт кирости кечишида қоникарли ютиш функциянинг фонид вагинал секрециянинг бактерицид фаолияти камайганлиги кузатилди, бу эса бу беморларда фагоцитар аъзони коррекциялаш зарурлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, иммунологик назоратнинг сусайганлиги шароитида яллиғланишга қарши цитокинлар маҳсулотининг бузилиши, кин секрецияси нейтрофиллари фагоцитар фаоллигининг ўзгариши билан намоён бўлувчи иммун статусдаги ўзгаришлар, нафақат кўзгатувчилар элиминациясининг нотўлиқ бўлиши, балки юқорига кўтарилувчи инфекциянинг ривожланиши учун қулай шароит яратади. Бу касалликнинг ўткир ости кечишида икки марта ва ўткир кечишида бир марта иммуномодулятор – рекомбинант интерлейкин 2 (Ронколейкин) ни киритиш билан комплекс терапияни ишлаб чиқишга асос бўлиб хизмат қилди.

Диссертациянинг «**Носпецифик вульвовагинитни даволаш схемасини клиник ва иммунологик баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида ўсмир-қизларда вульвовагинитни даволаш натижалари кўрсатилган. Терапиянинг самарадорлиги даволашнинг 7 ва 14-кунларида клиник, объектив маълумотлар, микробиологик ва иммунологик кўрсаткичлар бўйича даволаш гуруҳи ва схемасига кўра баҳоланди.

Жадвал 6

Динамикада шикоятларни таққослаш (ўрта ва ± ўрта квадратик оғишлар)

Шикоятлар сони	Ўткир ости вульвовагинит (n=62)	Ўткир вульвовагинит (n=42)	Р даражаси (df=2)
Давогача	2,27 ± 0,61	2,81 ± 1,02	<0,0001
7 суткада	0,90 ± 0,88	0,76 ± 0,79	<0,0001
14 суткада	0,23 ± 0,42	0,12 ± 0,33	0,0395

Давогача вульвовагинит бўлган гуруҳларда ҳар бир қизда ўртача 3 тадан шикоят бўлган. 7 кунда вульвовагинит бўлган гуруҳларда шикоятлар сони ўртача 1 тагача камайган. 14 суткада вульвовагинит бўлган гуруҳларда шикоятларнинг ўртача сони бир кишига 0,5 шикоятдан камни ташкил қилган, бироқ статистик аҳамият даражаси 0,01 дан кўп бўлган.

Жадвал 8

Динамикада объектив маълумотларни таққослаш (ўрта ва ± ўрта квадратик оғишлар)

Объектив маълумотлар сони	Ўткир ости вульвовагинит (n=62)	Ўткир вульвовагинит (n=42)	Р даражаси (df=2)
Давогача	2,74 ± 1,17	3,57 ± 1,17	<0,0001
7 суткада	0,53 ± 0,62	0,50 ± 0,71	0,0012
14 суткада	0,23 ± 0,42	0,07 ± 0,26	0,0125

Ўткирости вульвовагинит бўлган гуруҳда давогача объектив бузилишлар ўртача 3, ўткир вульвовагинит бўлган гуруҳда ўртача 4 нафарда аниқланган. 7 суткада вульвовагинит бўлган иккала гуруҳларда объектив бузилишлар сони ўртача биттадан кам, 14 суткада – бир кишига 0,5 дан камни ташкил қилган. 7 ва 14 суткадаги статистик аҳамиятга эга тафовутлар шуни билдирадики,

вулвовагинит бўлган иккала гурухларда назорат гурухининг (соғломлар) даражасига эришганлар.

Даволанишнинг 7-куни, вулвовагинитнинг субъектив ва объектив кўринишларини баҳолашда куйидагилар аниқланди: ҳар иккала гуруҳда ҳам дизурияга шикоят йўқлиги аниқланди ва объектив кўрувда уретранинг ташқи тешигида гиперемия ва шиш, вулва шиши мавжуд эмас эди.

III гуруҳдаги беморларда генитал соҳадаги ачишиш ва оғриққа шикоятлар бутунлай йўқолган бўлса, II гуруҳда ачишиш 1та беморда 1 (1,6%), генитал соҳадаги оғриқ 2 та беморда (3,2%) сақланиб қолди. Жинсий йўллардан ажралма келишига бўлган шикоятлар II гуруҳда 21 (33,9%), III гуруҳда 13 (31,0%) пациентларда сақланиб қолган. Субъектив ҳолатда вулвадаги кизаришлар II – гуруҳда - 19 (30,6%), III – гуруҳда - 11та (26,2±4,8%) пациентда кузатилган бўлса, объектив кўрувда ташқи генитал аъзоларининг гиперемияси эса II-гуруҳда 7 (11,3%), III- гуруҳда эса 4та (9,5±3,0%) беморларда қайд этилди. Гениталий соҳасидаги қичишиш II гуруҳда – 13 (21,0%), III гуруҳда – 8 (19,0%) пациентларда кузатилди.

Объектив кўрувда қинга кириш йўли ва ораликдаги гиперемия II-гуруҳда 15 (24,2%) ва 7 (11,3%), III гуруҳда 11 (26,2%) ва 4 (9,5%), қинга кириш йўли шиллиқ қаватининг шиши 4 (6,5%) III гуруҳда 2 (4,8%) пациентларда кузатилди.

Жинсий йўллардан ўртача даражадаги ажратмалар чиқишига шикоятлар II-гуруҳда 7 та беморда (11,3%), III – гуруҳда 19 (45,2%) беморда сақланиб қолди, бироқ ажратмаларнинг ранги ва миқдори ўзгарганлиги қайд этилди. Жуда кўп миқдордаги сариқ-яшилсимон ажратмалар иккала гуруҳда ҳам даволашнинг 7-кунига келиб йўқолди, бу объектив текширувлар маълумотларига мос келади.

Кам миқдордаги ажратмалар II гуруҳда 55 (88,7%) ва III гуруҳда 23 (54,8%) пациентда кузатилган. Вагинал ажралманинг одатдаги оқиш характери II гуруҳда 52 (83,9%), III гуруҳда 40 (95,2%) кузатилган.

Касалликнинг 14 суткасида гуруҳлар орасида объектив маълумотлар кўрсаткичлари ва маълум шикоятлар сонига кўра статистик аҳамиятга эга бўлмаган тафовутлар аниқланмади. Даволашнинг 14-кунида иккинчи назорат ташрифида ажралма келишига II гуруҳда 5 (8,1%), III гуруҳда 2 (4,8%) пациентлар шикоят қилганлар. II гуруҳда 2 (3,2%) кизариш, 1 (1,6%) ачишиш, 2 (3,2%) вулвовагинал оғриққа шикоят қилганлар, III гуруҳда бундай шикоятлар бўлмаган. Иккала гуруҳларда дизурия, гиперемия ва уретра ташқи тешигининг шиши, вулва шиши каби шикоятлар кузатилмаган.

Вагинал ажралма рангининг характери кўрсаткичи бўйича 14 кунда пациентларда фақат оқиш рангда бўлган. Шундай қилиб, жинсий йўллардан патологик ажралмалар миқдорининг камайиши, оқиш, оч рангли ажралмаларнинг кам миқдорда ёки мўтадил миқдорда пайдо бўлиши, вагинага кириш йўли шиллиқ пардасининг пушти рангда бўлиши, вулвовагинал оғриқ, ачишиш, дизуриянинг йўқолиши қин нормал

микробиоценози тикланишининг асосий клиник мезонлари бўлиб ҳисобланади.

Жадвал 9

Динамикада шикоятларни таққослаш (ўрта ва ± ўрта квадратик оғишлар)

Муддатлар	Ўткир ости вульвовагинит (n=62)	Ўткир вульвовагинит (n=42)	P даражаси (df=2)
Шикоятлар сони			
Давогача	2,27 ± 0,61	2,81 ± 1,02	<0,0001
7 суткада	0,90 ± 0,88	0,76 ± 0,79	<0,0001
14 суткада	0,23 ± 0,42	0,12 ± 0,33	0,0395
Объектив маълумотлар сони			
Давогача	2,74 ± 1,17	3,57 ± 1,17	<0,0001
7 суткада	0,53 ± 0,62	0,50 ± 0,71	0,0012
14 суткада	0,23 ± 0,42	0,07 ± 0,26	0,0125

Жадвал асосида шундай хулосага келиш мумкинки, вульвовагинит бўлган гурухларда давогапча ҳар бир ўсмирда ўртача 3 тадан шикоят бўлган, 7 суткада шикоятлар сони ўртача 1 тага камайган. 14 суткада шикоятларнинг ўртача сони пациентга 0,5 шикоятдан камни ташкил қилган, бироқ статистик аҳамият даражаси 0,01 дан кўп бўлган. Даволанишгача объектив бузилишларнинг маълумоти ўткир ости вульвовагинитда ўртача 3, ўткир вульвовагинитда 4 нафарни ташкил қилган. 7 суткада иккала гурухларда объектив бузилишлар ўртача 1 дан кам, 14 суткада эса бир ўсмирга 0,5 дан камни ташкил қилган. II А гурухда Ронколейкинни кунора икки марта локал қўллаш шуни кўрсатдики, назорат гурухи билан таққослаганда давогача вагинал секретини ютиш қобилятининг ўртача кўрсаткичлари фарқ қилмаган, бунда вагинал шилликнинг ҳазм қилиш қобиляти пасайган, бу стимуляцияланган пирогенал вариантда НСТ кўрсаткичининг ишонарли пасайиши билан ифодаланган. *in vitro* Ронколейкин билан юклама тест синовларида фагоцитар индексининг, фагоцитар миқдорнинг ва НСТ-тестининг кескин ўсиши кузатилди, бу эса вагинал шилликнинг ижобий жавобини кўрсатади. Кунора икки марта қинга Ронколейкин пуркалганда 7 кундан сўнг вагинал секрециянинг реакцияси қуйидагича бўлган: спонтан ва пирогенал билан индукцияланган фагоцитар индекси, фагоцитар миқдори, НСТ-тести кўрсаткичлари кескин ошган.

Индивидуал ўзгаришлар кўрсаткичлари солиштирилганда, спонтан фагоцитар миқдор 139,2% га, ронколейкин билан индукцияланган фагоцитар миқдор 113,5% га, ронколейкин билан индукцияланган фагоцитар миқдор, пирогенал ва ронколейкин билан спонтан индукцияланган НСТ-тести 353,3%, 229% ва 161,9% га мос равишда сезиларли даражада ўсиб бориши қайд этилди.

Натижаларнинг қиёсий тахлили шуни кўрсатдики, 1 – схема бўйича стандарт даволаш таркибига Ронколейкиннинг киритилиши- стандарт даволаш + Ронколейкин 250.000 бирлик 1 мл икки марта кунора локал вагинал секрециянинг ютиш ва кислородга боғлиқ бўлган бактерицид

кобилиятини оширади, бу эса клиник кўринишларнинг тез суратда регрессияланишига ёрдам беради.

10- жадвал асосида шундай хулосага келиш мумкинки, 7 суткада гурухлар орасидаги тафовут барча кўрсаткичлар бўйича статистик аҳамиятга эга бўлдилар. IL6 кўрсаткичи аввалгидек вагинит бўлган гурухлар билан таққослаганда назорат гурухида паст, бироқ тафовутлар кам (ўртача 2 пг/мл га). CD3, CD4, CD8 ва CD20 кўрсаткичлари – ўткир вульвовагинит бўлган гурухда паст, ўткирости вульвовагинит бўлган гурухда янада пастроқ.

Жадвал 10

“7 сутка” даврида “Иммунологик кўрсаткичлар” миқдорий ўзгарувчан категорияси бўйича ўзгарувчан “Гурух” қийматларини таққослаш (ўрта ± ўртаквадратик оғишлар).

Кўрсаткич	Назорат (n=20)	Ўткирости вульвовагинит n=62)	Ўткир вульвовагинит (n=42)	Р даражаси (df=2)
CD3%	64,54 ± 0,44	61,89 ± 3,13	62,49 ± 1,95	<0,0001
CD4 %	53,92 ± 1,08	50,46 ± 7,52	50,28 ± 6,62	<0,0001
CD8%	23,21 ± 0,86	21,77 ± 1,83	22,25 ± 1,67	0,0030
CD20 %	15,32 ± 0,88	14,14 ± 1,95	14,70 ± 1,38	0,0020
IL6 пг/мл.	22,62 ± 2,12	24,63 ± 3,26	25,26 ± 1,36	0,0001
IFNγ пг/мл.	11,02 ± 0,93	11,81 ± 0,95	11,83 ± 0,50	0,0020
TNF α пг/мл.	4,48 ± 0,64	5,06 ± 0,78	5,30 ± 0,35	<0,0001

11 - жадвал асосида шундай хулосага келиш мумкинки, 14 суткада IL6 и TNF α дан ташқари гурухлар орасидаги тафовут барча кўрсаткичлар бўйича статистик аҳамиятга эга бўлдилар.

Жадвал 11

“14 сутка” даврида “Иммунологик кўрсаткичлар” миқдорий ўзгарувчан категорияси бўйича ўзгарувчан “Гурух” қийматларини таққослаш (ўрта ± ўртаквадратик оғишлар).

Кўрсаткич	Назорат (n=20)	Ўткирости вульвовагинит n=62)	Ўткир вульвовагинит (n=42)	Р даражаси (df=2)
CD3%	64,54 ± 0,51	65,11 ± 3,15	66,75 ± 1,81	<0,0001
CD4 %	53,92 ± 1,33	48,62 ± 3,63	49,02 ± 3,18	<0,0001
CD8%	23,21 ± 0,91	22,49 ± 2,21	24,09 ± 1,53	<0,0001
CD20 %	15,32 ± 1,02	14,39 ± 1,84	15,32 ± 1,04	0,0029
IL6 пг/мл.	22,62 ± 2,17	22,02 ± 2,25	22,49 ± 2,17	0,3247
IFNγ пг/мл.	11,02 ± 0,97	12,27 ± 0,83	12,29 ± 0,67	<0,0001
TNF α пг/мл.	4,48 ± 0,81	4,37 ± 0,70	4,31 ± 0,43	0,4903

Жадвал асосида шундай хулосага келиш мумкинки, “II A Стандарт терапия + Ронколейкин локал” гурухида CD4 ва CD8 дан ташқари барча кўрсаткичлар ўзгарган, “II B Стандарт терапия + Ронколейкин парентерал икки марта” гурухида эса IFNγ дан ташқари барча кўрсаткичлар ўзгарган, “III C Стандарт терапия” гурухида CD8 ва IFNγ дан ташқари барча кўрсаткичлар ўзгарган.

Даво схемаси бўйича иммунологик кўрсаткичлар динамикасининг тахлили

Кўрсаткич	M ± S (%)			P даражаси
	Давогача	7 сутка	14 сутка	
II А гурухи Стандарт терапия + Ронколейкин локал икки марта				
CD3%	59,46 ± 2,06	61,49 ± 4,55 (3,42%)	64,81 ± 1,49 (9,00%)	<0,0001
CD4%	49,49 ± 2,64	49,44 ± 4,48 (-0,11%)	49,57 ± 2,46 (0,15%)	0,3499
CD8%	20,47 ± 1,74	21,38 ± 1,27 (4,47%)	21,52 ± 1,07 (5,15%)	0,1653
CD20%	12,44 ± 0,64	13,17 ± 1,13 (5,87%)	13,89 ± 1,15 (11,64%)	0,0012
IL6пг/мл.	32,11 ± 8,47	23,84 ± 2,16 (-25,76%)	22,37 ± 1,50 (-30,33%)	<0,0001
IFNγпг/мл.	11,15 ± 3,41	12,05 ± 0,72 (8,09%)	12,17 ± 0,56 (9,20%)	0,0010
TN α пг/мл.	3,97 ± 0,52	4,62 ± 0,41 (16,17%)	4,42 ± 0,28 (11,33%)	0,0035
II В гурухи Стандарт терапия + Ронколейкин парентерал икки марта				
CD3%	59,48 ± 2,39	61,86 ± 2,24 (3,99%)	64,57 ± 4,33 (8,55%)	<0,0001
CD4%	48,89 ± 2,72	51,42 ± 11,15 (5,17%)	49,52 ± 4,01 (1,30%)	0,0398
CD8%	20,29 ± 1,55	21,38 ± 2,19 (5,38%)	21,68 ± 1,91 (6,82%)	0,0332
CD20%	12,46 ± 0,62	13,25 ± 1,03 (6,30%)	13,65 ± 1,89 (9,53%)	0,0052
IL6пг/мл.	41,79 ± 7,95	24,17 ± 3,30 (-42,17%)	20,23 ± 1,05 (-51,60%)	<0,0001
IFNγпг/мл.	12,77 ± 4,20	11,48 ± 1,01 (-10,04%)	12,06 ± 0,54 (-5,54%)	0,0872
TN α пг/мл.	3,93 ± 0,52	5,07 ± 0,83 (29,04%)	4,61 ± 0,51 (17,21%)	<0,0001
II С гурухи Стандарт терапия				
CD3%	59,28 ± 2,23	62,40 ± 2,17 (5,26%)	66,25 ± 2,27 (11,76%)	<0,0001
CD4%	50,36 ± 2,54	50,25 ± 1,58 (-0,22%)	46,18 ± 3,20 (-8,32%)	0,0008
CD8%	21,82 ± 2,80	22,78 ± 1,44 (4,39%)	24,83 ± 1,96 (13,77%)	0,1416
CD20%	12,57 ± 0,71	16,61 ± 1,58 (32,10%)	16,05 ± 1,34 (27,70%)	<0,0001
IL6пг/мл.	40,05 ± 6,16	26,25 ± 3,84 (-34,47%)	24,23 ± 2,13 (-39,51%)	<0,0001
IFNγпг/мл.	13,57 ± 4,16	12,03 ± 1,01 (-11,34%)	12,70 ± 1,25 (-6,39%)	0,2907
TN α пг/мл.	4,00 ± 0,54	5,56 ± 0,74 (39,08%)	3,95 ± 1,06 (-1,34%)	<0,0001
III гурух Стандарт терапия + Ронколейкин парентерал бир марта				
CD3%	69,21 ± 7,03	62,49 ± 1,95 (-9,72%)	66,75 ± 1,81 (-3,57%)	<0,0001
CD4%	53,08 ± 4,83	50,28 ± 6,62 (-5,28%)	49,02 ± 3,18 (-7,65%)	0,0007
CD8%	22,05 ± 1,80	22,25 ± 1,67 (0,91%)	24,09 ± 1,53 (9,28%)	<0,0001
CD20%	14,89 ± 1,42	14,70 ± 1,38 (-1,26%)	15,32 ± 1,04 (2,91%)	0,1475
IL6пг/мл.	36,47 ± 36,45	25,26 ± 1,36 (-30,74%)	22,49 ± 2,17 (-38,33%)	<0,0001
IFNγпг/мл.	17,41 ± 17,55	11,83 ± 0,50 (-32,04%)	12,29 ± 0,67 (-29,44%)	0,0171
TN α пг/мл.	4,24 ± 1,10	5,30 ± 0,35 (24,95%)	4,31 ± 0,43 (1,60%)	<0,0001

“III гр. Стандарт терапия + Ронколейкин парентерал бир марта” гурухида CD20 дан ташқари барча кўрсаткичлар ўзгарган.

Кўрсатилган ўзгаришлар экзоген цитокиннинг фаоллашиши ҳисобига яллиғланиш жараёнининг сўнганлигини билдиради.

ХУЛОСА

Олиб борилган изланишлар асосида тиббий фанлар бўйича “Ўсмирларда носпецифик вульвовагинитлар цитокинотерапиясининг клиник-

иммунологик жиҳатлари” мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича қуйидаги хулосаларни тақдим этиш мумкин:

1. Ўткир ва ўткирости носпецифик вулвовагинитнинг ривожланишида 74 % ҳолатда ўтказилган вирусли-инфекцион касалликлар хавф омили бўлиб ҳисобланади. Юқори нафас йўллари, ЛОР-аъзоларининг ўткир ва сурункали касалликлари вулвовагинитнинг маркери бўлиб ҳисобланди, бу 53,8% ҳолатда ўз тасдиғини топди.

2. Катта ва кичик жинсий лабларнинг ички юзаларидаги чегараланган гиперемияси, турғун гиперемия ва қинга кириш йўлининг шиши, шунингдек вулва томирларининг инъекцияланганлиги ўткирости вулвовагинитнинг характерли белгилари бўлиб ҳисобланди.

3. Яллиғланишли ва яллиғланишга қарши цитокинлар маҳсулотининг бузилиши билан намоён бўлувчи иммун статусдаги ўзгаришлар, сусайган иммунологик назорат шароитида қин секретининг нейтрофиллари фагоцитар фаоллигининг яққол ифодаланган ўзгаришлари кўтарилувчи инфекциянинг ривожланиши учун қулай шароит яратади. Иммун статус кўрсаткичлари томонидан аниқланган бузилишлар асосида – ўткирости кечишида иккиламчи иммунетишмовчилик, ўткир кечишида эса иммунтанқислик аниқланмади.

4. Турлича қўллашга боғлиқ ҳолда ўткирости ва ўткир кечишида рекомбинант интерлейкин-2 нинг клиник-иммунологик самарадорлигини ўрганиш қуйидагини кўрсатди: ўткир кечишида Ронколейкинни тери остига юбориш дастлабки статусга боғлиқ ҳолда иммунмодуляцияловчи самарани беради, дастлаб пасайган ва дастлаб ошган кўрсаткичларнинг меъёрлашишига олиб келади. Ўткирости кечишида Ронколейкинни тери остига юбориш лимфоцитлар субпопуляцион таркиби асосий кўрсаткичларининг меъёрлашишига олиб келади. Натижаларнинг қиёсий тахлили 1 схема бўйича стандарт терапия таркибида Ронколейкинни ўз ичига олган комплекс давонинг афзаллигини кўрсатди - стандарт терапия + Ронколейкин 250 минг бирлик 1 мл. локал икки марта, бу вагинал секретнинг ютиш ва кислородга боғлиқ бактерицид қобилятининг ошишига олиб келади, бу эса ўз навбатида клиник кўриниши ва локал патологик жараённинг тез суръатларда регрессияланишига имкон беради.

5. Носпецифик вулвовагинитнинг дифференциацияланган терапиясининг самарадорлигини баҳолаш шуни аниқлаб бердики, Ронколейкинни ўткирости кечишида икки марта тери остига тавсия этиш лимфоцитлар субпопуляцион таркиби асосий кўрсаткичларининг меъёрлашишига олиб келади, ўткир кечишида бир марта юбориш дастлаб пасайган ва дастлаб ошган кўрсаткичларнинг ва клиник кўринишлар регрессиясини 1,5 бараварга меъёрлашишига олиб келиш билан дастлабки статусга боғлиқ ҳолда иммунмодуляцияловчи самарани беради.

6. Ўткирости кечишида Ронколейкинни локал қўллаш вагинал секретнинг ютиш ва кислородга боғлиқ бактерицид қобилятининг ошишига олиб келади, бу клиник кўринишининг тез суръатларда регрессияланишига имкон беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И
ПЕРИНАТОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

СМАИЛОВА ЛАЗАТ КЕНЖЕБЕКОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ЦИТОКИНОТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ
ВУЛЬВОВАГИНИТОВ У ПОДРОСТКОВ**

14.00.01. – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.PhD/Tib9.

Диссертация выполнена в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РК (Республика Казахстан) и в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Каримова Феруза Джавдатовна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**
доктор медицинских наук, профессор
Аюпова Фарид Мирзаевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в «__» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail @tashpmi. uz).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 год.
(Протокол рассылки № ___ от _____ 2018 года).

А. В. Алимов

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

Э.А. Шамансурова

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

Д. И. Ахмедова

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 последние годы растет частота инфекций нижнего отдела половых путей с участием представителей нормальной микрофлоры влагалища (условно-патогенных микроорганизмов), при определенных условиях приобретающей патогенные свойства и часто становятся причиной воспалительных заболеваний женских половых органов. По данным Всемирной организации здравоохранения воспалительные заболевания женских половых органов занимают ведущее место в структуре всех гинекологических заболеваний и, несмотря на современные методы диагностики и лечения продолжают оставаться актуальной проблемой¹. Термин «воспалительные заболевания женских половых органов» является обобщающим для различных заболеваний женской половой сферы – воспалительных поражений вульвы и влагалища, воспаления матки и придатков, а также воспаление тазовой клетчатки. По данным научных исследований частота вульвовагинитов у девочек доходит до 93%, у подростков до 53%, причем 60% имеет рецидивирующий характер, наибольший удельный вес до 85% составляют неспецифические вульвовагиниты².

В мировой практике воспалительные заболевания женских половых органов, в частности неспецифические вульвовагиниты у подростков изучение иммунного статуса, вопросы терапии данной патологии являются актуальными в современной гинекологии. Изменения иммунного статуса определяют течение и прогноз заболевания. В связи с этим любое снижение иммунологической реактивности организма может привести к нарушению равновесия вагинальной микрофлоры, с последующей активацией условно-патогенной микрофлоры. Все вышеизложенное является основанием для изучения иммунного статуса на системном и локальном уровнях при вульвовагинитах у девочек-подростков, обоснованности применения иммуномодуляторов при различных клинических вариантах заболевания, разработки патогенетически обоснованных оптимальных схем дифференцированной терапии.

На сегодняшний день в Республике Казахстан и Республике Узбекистан проводятся широкомасштабные программные мероприятия по ранней диагностике и снижению осложнений различных заболеваний среди девочек-подростков. В этой связи, повышение качества оказания медицинской помощи детскому населению, защита матери и ребенка, внедрение комплексных мер по снижению материнской и детской смертности путем уточнения иммунных механизмов в генезе неспецифических вульвовагинитов и разработка новых патогенетически обоснованных дифференцированных методов терапии этой

¹ WHO 2016. Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016-2021 <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/>

²Адамян Л.В. Вульвовагинит у девочек в препубертатном и пубертатном периодах развития (обзор литературы)/ Л.В.Адамян, Е.В.Сибирская, И.Е.Колтунов, И.В.Поддубный, Л.В.Шостенко, А.В.Шостенко, Е.А.Шмелькова, В.В.Смоленцева// Проблемы репродукции.- 2018.-№ 3.-С.49-54.

патологии, являются наиболее актуальными проблемами, стоящими перед специалистами данной области. -

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует решению задач, отмеченных в Указе Президента Республики Узбекистан «О мерах по усовершенствованию системы защиты материнства и детства в Узбекистане на период 2016-2020 гг.» подтвержденных УП-№ 2650 от 2 ноября 2016 года, в Постановлении Президента «О стратегических мерах для развития Республики Узбекистан», подтвержденных ПП-№4947 от 7 февраля 2017 года и Указе Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на период 2017-2021гг», подтвержденного УП-№3071 от 20 июня 2017 года; а также решению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Казахстан от 15 февраля 2018 года № 636 «О стратегическом плане развития Республики Казахстан до 2020 года», Указа Президента Республики Казахстан «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулык» на 2016 - 2019 годы» от 15 января 2016 года № 176 и других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Связь исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития науки и технологий республики Казахстан IV «Наука о жизни и здоровье» и приоритетного направления развития науки и технологий республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. До настоящего времени во многих работах представлены результаты исследований по клиническим и иммунологическим изучениям специфических вульвовагинальных инфекций (Ленкин, С.Г. (2015). Становится бесспорным актуальность вульвовагинитов, обусловленных инфекцией, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, как наиболее распространенной патологии среди гинекологических заболеваний детского и подросткового возраста (Раннева Л.К.и соавт., 2016). Сложность лечения вульвовагинитов обусловлены многими факторами, в том числе резистентностью возбудителя к антибиотикам, широко назначаемым в детском и подростковом возрасте (Кузнецова И.В. и соавт., 2008; Савельева Г.М., 2017). Локальное развитие воспалительного процесса в нижних отделах генитального тракта во многом обусловлено структурно-физиологическими особенностями влагалища (Адамян Л.В. и соавт., 2018) . В этой связи нельзя не оценить способность слизистой влагалища секретировать защитные факторы в ответ на внедрившийся патоген (Буралкина Н.А. и соавт., 2010; Абдулазизова Ф.А. и соавт, 2018). Обзор научной литературы предоставляет противоречивые сведения о состоянии компонентов, как общего, так и местного иммунитета (Лаврентьева И.В. и соавт., 2009; Уварова Е.В. и соавт., 2018; Nancy Van Eyk M. D. et al., 2009). По данным отечественных и зарубежных исследований изменение параметров иммунной системы при вульвовагинитах и сопряженные с ними нарушения цитокинового баланса служат патогенетическим обоснованием для применения препаратов им-

муномодулирующего действия в комплексной терапии воспалительных заболеваний вульвы и влагалища (Ароченцева Н.В., Белая Ю.М., 2012; Зиядуллаев У.Х., 2013; Dei M. et al., 2010). Кроме того, активно идет процесс расширения методов лабораторной иммунодиагностики и иммунологического мониторинга, что позволяет более точно диагностировать дисфункции иммунной системы, определять характер течения, эффективность терапии, что в последующем определяет выбор иммуностропного препарата (Егорова В. Н. и соавт., 2012; Белова О.Г., Куликова Н.В., 2015; Altchek A., Deligdisch L., 2009).

В настоящее время в Республике Казахстан проводились исследования по становлению репродуктивной системы девочек-подростков К.Ж.Кульбаевой (1991), оценке репродуктивного здоровья А.Ш.Баубековой (2010), А.М.Сапарбековым (2001), Н.С.Карабалиным (2007), Г.Д.Кошкимбаевой (2009) ИППП среди подростков Г.Ж.Шакиевой (2001), частоте соматической и гинекологической патологии А.Б.Исеновой (2010), Ж.Р.Ажетовой (2003), Г.Б.Бапаевой (2001), по клинко- иммунологическим исследованиям вульвовагинитов у подростков работы не было.

Разработка новых методов лечения с учетом наиболее эффективного иммуномодулятора приобретает особую значимость. Поэтому, представленная работа является актуальной, так как исследование ориентировано на достижение новых научных результатов, а их внедрение будет способствовать решению клинических задач, совершенствованию диагностики и лечения неспецифических вульвовагинитов у девочек и подростков. Эти вопросы, связанные с данной проблемой заслуживают детального изучения, что и обусловило проведение настоящего исследования.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Работа выполнена в инициативном порядке в рамках научно-технической программы НЦАГиП МЗ РК «Новые технологии сохранения и восстановления репродуктивной функции в различных возрастных группах» номер государственной регистрации 0103 РК 00464 и соответствует приоритетному направлению развития науки и технологий республики Узбекистан на 2012-2020 годы VI «Медицина и фармакология».

Цель исследования: повышение эффективности и оптимизации лечения неспецифического вульвовагинита у подростков с использованием иммуномодулятора.

Задачи исследования:

изучить частоту, структуру, значение соматической и гинекологической патологии у подростков при неспецифическом вульвовагините.

оценить особенности клинического течения неспецифического вульвовагинита у подростков.

установить и определить взаимосвязь показателей иммунного, цитокинового статуса, фагоцитарной активности нейтрофилов влагалищного отделяемого при неспецифическом вульвовагините у подростков.

разработать оптимальную схему лечения неспецифического вульвовагинита у девочек и подростков при различных вариантах течения заболевания в зависимости от показателей иммунного, цитокинового статуса, фагоцитарной активности нейтрофилов влагалищного отделяемого.

оценить эффективность дифференцированного лечения неспецифического вульвовагинита у подростков.

Объектом исследования стали 124 пациенток, менструирующих, без сексуального дебюта, из них 20 здоровых пациенток для контроля и 104 пациенток с неспецифическими вульвовагинитами, из них 62 пациенток с подострым и 42 пациенток с острым течением заболевания.

Предмет исследования: для изучения показателей клеточного иммунитета и цитокинов были использованы образцы сыворотки крови, для изучения микробиологических исследований и фагоцитарной активности нейтрофилов использовалось отделяемое влагалища.

Методы исследования. Для решения поставленных задач были использованы: ретроспективный анализ историй болезни, клиническое обследование, результаты микробиологического исследования, оценка субпопуляционного состава лимфоцитов, цитокинового статуса, фагоцитарной активности нейтрофилов отделяемого влагалища, трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов малого таза, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано влияние перенесенных детских инфекций, частых заболеваний дыхательных путей, аллергических заболеваний, а так же наличие дисфункций менструального цикла на развитие неспецифического вульвовагинита;

установлены клинико-дифференциальные особенности острого и подострого неспецифического вульвовагинита у девочек-подростков;

установлена взаимосвязь дисбаланса клеточного, цитокинового иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов влагалищного отделяемого в патогенезе неспецифического вульвовагинита у подростков;

доказана зависимость изменений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, от клинического течения и длительности воспалительного процесса;

доказано что при подостром течении неспецифического вульвовагинита развивается вторичный иммунодефицит.

Практические результаты исследования:

определены механизмы развития неспецифического вульвовагинита у подростков с точки зрения патогенетической роли иммунодефицита;

предложены наиболее информативные критерии диагностики (клинические, микробиологические, иммунологические) неспецифических вульвовагинитов у подростков;

впервые на основании комплексного клинико-лабораторного обследования подростков с неспецифическими вульвовагинитами разработаны патогенетически обоснованные оптимальные схемы дифференциальной терапии.

для практической детско-подростковой гинекологии разработан и рекомендован алгоритм ведения и лечения пациенток с неспецифическими вульвовагинитами.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в установлении патогенетических механизмов развития неспецифических вульвовагинитов обосновывающий выбор иммунокорректирующей терапии. Установленные критерии позволяют верифицировать характер течения на основе иммунного, цитокинового статуса, фагоцитарной активности нейтрофилов влагалищного отделяемого и на патогенетическом уровне научно обосновать применение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии, позволяющее снизить затяжное течение заболевания, достичь клинически значимого позитивного эффекта.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанные и рекомендованные оптимальные схемы терапии помогут достигнуть клинического улучшения состояния, сокращения сроков лечения, длительной ремиссии, улучшения исхода заболевания, повысить качество жизни, снизить экономические затраты.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по диагностике и лечению неспецифических вульвовагинитов у подростков:

утверждены и внедрены методические рекомендации «Неспецифические вульвовагиниты у девочек и подростков (диагностики и лечение)» (Издание одобрено «02» марта 2018 г, протокол № 1 Ученым советом Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РК). Данные методические рекомендации способствуют клиническому улучшению, нормализации микробиологических, иммунологических, цитокиновых показателей, позволят достичь улучшения исхода заболевания.

Результаты научных исследований по дифференцированной терапии неспецифических вульвовагинитов у подростков с включением иммунокорректирующего препарата внедрены в практическое здравоохранение, в частности в Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РК (акт внедрения №6 от 14.05.18г.), Национальный Научный центр «Материнства и детства Корпоративного Фонда «University Medical Center» (акт внедрения №7 от 20.03.2018), городской центр репродукции человека, ГККП городской поликлиники №11г. Алматы. О высокой клинической эффективности локальной иммунокорректирующей терапии свидетельствуют сокращение в 2 раза длительности течения заболевания, выраженности

клинических проявлений, нормализация иммунологических и цитокиновых показателей. Внедрение результатов исследования позволили уменьшить продолжительность заболевания, снизить выраженность клинических проявлений, повысить качество жизни юных пациенток.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них: 5 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуется объект и предмет изучения, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное состояние проблемы вульвовагинитов у девочек и подростков**» приведен отечественной и зарубежной литературы по распространенности и структуре вульвовагинитов в возрастном аспекте, приведены данные о нормальном микробиоценозе влагалища и биологической защитной функции влагалища в возрастном аспекте, отражены данные о состоянии иммунного и цитокинового статуса, общего и местного иммунитета половой системы.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования подростков с неспецифическим вульвовагинитом**» дана общая характеристика обследованных девочек и подростков за период 2007-2010 гг., описаны специальные методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы проведено углубленное обследование 104 подростков в возрасте от 11 полных лет до 18 полных лет с неспецифическим вульвовагинитом, менструирующих, без сексуального дебюта. Критериями отбора явились наличие жалоб, клинико-лабораторное подтверждение неспецифического вульвовагинита, отсутствие системной и местной антибактериальной терапии в течение месяца до настоящего обследования, исключенные ИППП. Из них у 62 пациенток (II группа) выявлено подострое и у 42 пациенток (III группа) острое течение неспецифического вульвовагинита. В контрольную (I группа) вошли 20 здоровых пациенток. Критериями отбора явились отсутствие жалоб, кли-

нико-микробиологическое подтверждение нормального состояния влагалищной микрофлоры, исключенные ИППП, отсутствие системной и местной антибактериальной терапии в течение месяца до настоящего обследования.

Верификацию диагноза устанавливали на основании жалоб, данных анамнеза, результатов клинического, микробиологического, иммунологического и цитокинового исследования.

Стратегия принятия диагностического решения:

I этап: данные анамнеза, анализ клинических субъективных и объективных симптомов, получение клинического материала с соблюдением техники взятия клинического материала. II этап: Лабораторные исследования. III этап: сопоставление результатов клинических, микробиологических, иммунологических, цитокиновых исследований, интерпретация полученных результатов, установление диагноза.

Микробиологическое исследование влагалищного отделяемого (бактериоскопическое): основным маркером неспецифического бактериального вульвовагинита была условно-патогенная микрофлора, контингент пациенток изначально был «неспецифическим», т.е. с неспецифическими вульвовагинитами, что явился подтверждением правильной методологии подбора групп.

Исключение инфекций, передающихся половым путем проводилось методом ПЦР (ГКВД г. Алматы) с помощью комплекта реагентов для выявления ИППП, произведенной ЗАО «Вектор-Бест» / Кольцово, Новосибирская обл. РФ.

Иммунологические исследования: оценка субпопуляционного состава лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ в периферической крови проводилась в иммунологической лаборатории НЦПиДХ МЗ РК с помощью лазерной проточной цитометрии с применением моноклональных антител производства «Статус» (ООО «Сорбент» / Подольск, РФ с помощью «двойной метки», т.е. к образцу крови добавляли одновременно два типа моноклональных антител, несущих на себе различные красители (FITC – флюорисцеин-5-изотиоционат и PE – фикоэритрин).

Цитокиновые исследования проводились в иммунологической лаборатории НЦАГиП МЗ РК. Концентрацию цитокина IL-6 определяли соответствующей тест-системы для иммуноферментного анализа, произведенная ТОО «Цитокин» (СПб/РФ), IFN- γ , TNF- α соответствующими тест-системами для иммуноферментного анализа гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ и альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, произведенные ЗАО «Вектор-Бест»/Кольцово, Новосибирская обл. РФ.)

Проводилась оценка фагоцитарной активности нейтрофилов влагалищного секрета (фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, определение поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов) в иммунологической лаборатории НЦАГиП МЗ РК.

С целью коррекции выявленных иммунологических, цитокиновых изменений, фагоцитарной функции влагалищного секрета были разработаны и рекомендованы дифференцированные схемы лечения для II и III группы.

II группа - 62 пациенток с подострым неспецифическим вульвовагинитом:

II А - 20 пациенток: 1 схема (стандартная терапия + Ронколейкин 250 тыс. ЕД. 1 мл. двукратно, локально через день); *II В* - 25 пациенток: 2 схема (стандартная терапия + Ронколейкин 250 тыс. ЕД. 1 мл. дважды через день, п/к).

II С - 17 пациенток: 3 схема (традиционная терапия).

III группа - 42 пациенток с острым неспецифическим вульвовагинитом: 2 схема (стандартная терапия + Ронколейкин 250 тыс. ЕД. 1 мл. однократно, п/к).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». На всех графиках для количественных переменных среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах обозначен прямоугольником, минимальные и максимальные значения обозначены вертикальными отрезками. Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона, в случае сравнения трех и более периодов - на основе непараметрического критерия Фридмана. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия

Хи-квадрат Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0.05.

В третьей главе диссертации **«Клинико-иммунологические данные обследованных подростков»** проанализированы результаты анамнестических, клинических, иммунологических, цитокиновых, микробиологических исследований, фагоцитарной активности нейтрофилов влагалищного секрета пациенток при неспецифическом вульвовагините.

Средний возраст менархе пациенток составил 12 лет (уровень P ($df=2$) 0,5738), что совпадает с началом менструаций большинства девочек-подростков по литературным данным (12-15 лет). По категории «экстрагенитальные заболевания» группы практически не различались (уровень P ($df=2$)). В структуре экстрагенитальной патологии ведущее место в 33% занимали частые острые и хронические заболевания органов дыхания. Анализ анамнестических данных показал, что большинство пациенток с вульвовагинитом с рождения болели острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, перенесли острые вирусные и респираторные заболевания верхних дыхательных путей, которые возможно явились преморбидным фоном вульвовагинита. 24 пациенток (21,2%) перенесли одну или несколько детских инфекционных заболеваний, так высокая частота инфекционных

заболеваний, преимущественно вирусного характера, могут сказаться на нарушениях репродуктивной системы в будущем. Наше исследование показало, что острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей, ЛОР органов явились маркером вульвовагинита, что нашло подтверждение в 53,8%. По категории «гинекологические заболевания» группы практически не различались, исключение составлял вульвовагинит (P ($df=2$) 0,0396). При изучении гинекологического анамнеза было выявлено, что у 24 (23,0%) пациенток с детского возраста было неоднократное лечение вульвовагинита. При сравнительном анализе 2 раза чаще вульвовагинит в прошлом имели место у пациенток при подостром течении неспецифического вульвовагинита в сравнении острым течением заболевания. Диагноз сальпингит и оофарит по заключению УЗИ органов малого таза как «Эхопризнаки оофарита» и «Эхопризнаки сальпингита» выставлялся врачами ультразвуковой диагностики, хотя диагностические критерии оофорита или сальпингита у пациенток при ректо-абдоминальном исследовании как болезненность при пальпации придатков матки, небольшое увеличение придатков матки, тяжесть в области придатков матки, смещение матки и придатков в сторону не выявлялись, отсутствовали и клинические проявления. Нарушение менструальной функции обследованных пациенток выявлено у 15(12%) пациенток, гипоменструальный синдром представлен жалобами на болезненные, редкие, скудные и непродолжительные менструации, гиперменструальный синдром обильными и продолжительными менструацией, хотя анкетирование показало, что это не влияет на их общее состояние и качество жизни.

Таблица 1

Сравнение значений переменной «Группы» по бинарным переменным категории «Жалобы» и «Объективные данные» в период «До лечения» (процент наличия показателя).

Показатель	Подострый вульвовагинит (n=62)	Острый вульвовагинит (n=42)	Всего	Уровень P (df=2)
Жалобы				
Выделения	16 (25,8%)	19 (45,2%)	35	0,0009
Покраснение	41 (66,1%)	30 (71,4%)	71	<0,0001
Вульвовагинальный зуд	31 (50,0%)	24 (57,1%)	55	<0,0001
Жжение	25 (40,3%)	22 (52,4%)	47	0,0003
Вульвовагинальная боль	21 (33,9%)	18 (42,9%)	39	0,0026
Болезненное мочеиспускание	7 (11,3%)	5 (11,9%)	12	0,2772
Объективные данные				
Гиперемия больших половых губ	18 (29,0%)	23 (54,8%)	41	<0,0001
Гиперемия преддверия влагалища	50 (80,6%)	39 (92,9%)	89	<0,0001
Гиперемия наружного отверстия уретры	29 (46,8%)	16 (38,1%)	45	0,0007
Отёк больших половых губ	12 (19,4%)	13 (31,0%)	25	0,0173
Отёк слизистой преддверия влагалища	30 (48,4%)	30 (71,4%)	60	<0,0001
Отёк наружного отверстия уретры	16 (25,8%)	13 (31,0%)	29	0,0218
Гиперемия промежности	15 (24,2%)	16 (38,1%)	31	0,0052

При подостром течении основными жалобами явились покраснение в 66,1%, зуд в 50,0 %, жжение в 40,3 %, боль в области наружных половых органов в 33,9 %, выделения в 25,8%, дизурия в 11,3%.

При визуальном осмотре наблюдалась гиперемия преддверия влагалища в 80,6% и его отечность в 48,4%.

Гиперемия и отечность наружного отверстия уретры в 46,8% и 25,8%

Гиперемия и отечность больших половых губ в 29,0% и 19,4%.

Гиперемия промежности в 24,2%. При осмотре обращал на себя внимание диссонанс в степени выраженности воспалительных симптомов при подостром течении. Для подострого вульвовагинита объективными признаками давности воспалительного процесса являются изолированная гиперемия внутренних поверхностей больших и малых половых губ, застойная гиперемия и отечность преддверия влагалища, инъецированные сосуды вульвы при слабо выраженных субъективных данных.

При остром течении наиболее частой жалобой было покраснение в области половых органов в 71,4%, зуд в 57,1%, жжение в 52,4%. При осмотре выявлялась гиперемия слизистой преддверия влагалища в 92,9% и отечность в 71,4%.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что до лечения в группах с вульвовагинитом чаще наблюдались жалобы на покраснения и зуд. Такие жалобы, как выделения, жжение и боль чаще наблюдались в группе с острым вульвовагинитом, чем в группе с подострым вульвовагинитом. Группы также различаются по всем показателям объективного исследования.

Таблица 2

Сравнение значений переменной «Группы» по бинарным переменным категории «Количество и характер вагинального отделяемого» в период «До лечения» (процент наличия показателя).

Показатель	Контроль (n=20)	Подострый вульвовагинит (n=62)	Острый вульвовагинит (n=42)	Уровень P (df=6)
Количество выделений				
скудные	6 (30,0%)	40 (64,5%)	0 (0,0%)	<0,0001
умеренные	14 (70,0%)	22 (35,5%)	25 (59,5%)	
обильные	0 (0,0%)	0 (0,0%)	17 (40,5%)	
Цвет выделений				
Белесоватый	20 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,0001
Белесоватый-желтоватый	0 (0,0%)	27 (43,5%)	8 (19,0%)	
Желтоватый	0 (0,0%)	22 (35,5%)	16 (38,1%)	
Желтоватый-зеленоватый	0 (0,0%)	13 (21,0%)	17 (40,5%)	
Нет	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	

При подостром течении вульвовагинита выделения до лечения на момент осмотра были скудными в 64,5 %, умеренными в 35,5%, тогда как при остром течении выделения были обильными в 40,5%, умеренными в 59,5%. При подостром выделения обильными, а при остром скудными не встречались у обследованных пациенток. По характеру цвета вагинального отделяемого были желтовато-зеленоватые во II группе в 21% и в III группе 40,5%,

желтоватыми 35,5% и 38,1%, белесовато-желтоватыми в 43,5 % и 19% соответственно.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что по показателю количества выделений различаются статистически значимо: выделений больше в группах с вульвовагинитом, по цвету выделений группы различаются: в контрольной группе встречается только белесоватый цвет, а в группе с подострым вульвовагинитом – белесовато-желтоватый и желтоватый в группе с острым вульвовагинитом преобладают желтоватый и желтовато-зеленоватый цвета.

Таблица 3

Сравнение значений переменной «Группы» по бинарным переменным категории «Бактериоскопическое исследование вагинального отделяемого» в период «До лечения» (процент наличия показателя).

Показатель	Контроль (n=20)	Подострый вульвовагинит (n=62)	Острый вульвовагинит (n=42)	Уровень P (df=6)
Лейкоциты				
Нет	17 (85,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,0001
до 10	3 (15,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
от 11 до 19	0 (0,0%)	19 (30,6%)	10 (23,8%)	
20 и более	0 (0,0%)	43 (69,4%)	32 (76,2%)	
Эпителий				
от 3 до 6	17 (85,0%)	7 (11,3%)	6 (14,3%)	<0,0001
от 7 до 10	3 (15,0%)	37 (59,7%)	17 (40,5%)	
от 11 до 15	0 (0,0%)	18 (29,0%)	19 (45,2%)	
Слизь				
мало	9 (45,0%)	11 (18,0%)	6 (14,3%)	0,0006
умеренно	11 (55,0%)	27 (44,3%)	13 (31,0%)	
большое	0 (0,0%)	23 (37,7%)	23 (54,8%)	
Микроорганизмы				
Вариабельный	4 (20,0%)	45 (73,8%)	15 (35,7%)	<0,0001
Гр+	16 (80,0%)	8 (13,1%)	27 (64,3%)	
Грибы	0 (0,0%)	8 (13,1%)	0 (0,0%)	

На основании таблицы можно сделать вывод о том, что группы различаются по лейкоцитам, эпителиям, слизи, которые существенно выше в группах с вульвовагинитом. Группы также различаются по микрофлоре: вариабельные присутствуют чаще в группах с подострым и острым вульвовагинитом, чем в группе контроля (73,8-35,7% vs 20%), Гр+ чаще присутствует в группах контроля и группе с острым вульвовагинитом, чем в группе с подострым вульвовагинитом (80%, 64,3%, 13%), грибы чаще присутствуют в группе с подострым вульвовагинитом (13% vs 0%).

По результатам микроскопического исследования мазков по Граму влагалищного отделяемого у здоровых девочек и подростков (I группа) выявлены: единичные лейкоциты в поле зрения в 85,0%, менее 10 в поле зрения в 15,0%, эпителиальные клетки в малом количестве в 85,0%, в умеренном количестве в 15,0% в полях зрения, слизь в умеренном количестве в 55%, микрофлора представлена кокковой Грам (+) флорой в 80,0%, смешанной Грам (+), Грам (-), грамвариабельной флорой в 20,0%, что соответствует нормаль-

ному показателю микрофлоры пубертатного возраста. По результатам микроскопического исследования мазков по Граму влагалищного отделяемого при сравнении II и III группы выявлено следующее: лейкоциты в большом в 69,4% и 76,2% в умеренном в 30,6% и 23,8% количестве. Десквамация эпителиальных клеток при сравнении II и III группы выраженной было в 29,0% и 45,2%, умеренно выраженной 59,7% и 40,5%, слабо выраженной 11,3% и 14,3%. Микрофлора влагалищного отделяемого во II и III группе представлена кокковой Грам (+) флорой в 13,1% и 64,3%, смешанной Грам (+), Грам (-), грамвариабельной флорой в 73,8% и 35,7% соответственно. Во II группе имело место обнаружение дрожжеподобных грибов в 13,1% при микроскопии. тогда как при ПЦР результат был отрицателен. При выраженной клинической картине вульвовагинита в повседневной практической работе применение культурального исследования ВОЗ не рекомендует из-за длительного срока проведения, высокой цены при наличии других методов диагностики как окраска по Граму, ПЦР.

Таким образом, контингент пациенток изначально был «неспецифическим» т.е. с неспецифическим вульвовагинитом и основным маркером была условно-патогенная флора, что являлось подтверждением правильной методологии подбора групп.

На основании таблицы 4 можно сделать вывод о том, что до лечения группы существенно различаются практически по всем иммунологическим показателям, причем группа контроля ближе к группе с острым вульвовагинитом, чем к группе с подострым вульвовагинитом по таким показателям, как CD3, CD4, CD8, CD20 и TNF α .

Таблица 4

Сравнение значений переменной «Группы» по количественным переменным категории «Иммунологические показатели» в период «До лечения» (средние \pm среднеквадратичные отклонения).

Показатель	Контроль (n=20)	Подострый вульвовагинит (n=62)	Острый вульвовагинит (n=42)	Уровень P (df=2)
CD3%	64,54 \pm 0,34	59,42 \pm 2,21	69,21 \pm 7,03	<0,0001
CD4%	53,92 \pm 1,17	49,49 \pm 2,67	53,08 \pm 4,83	<0,0001
CD8%	23,21 \pm 0,83	20,77 \pm 2,09	22,05 \pm 1,80	<0,0001
CD20%	15,32 \pm 0,90	12,49 \pm 0,65	14,89 \pm 1,42	<0,0001
IL6 пг/мл	22,62 \pm 2,12	38,19 \pm 8,69	36,47 \pm 36,45	<0,0001
IFN γ пг/мл	11,02 \pm 0,89	12,46 \pm 4,01	17,41 \pm 17,55	0,3438
TNF α пг/мл	4,48 \pm 0,65	3,96 \pm 0,52	4,24 \pm 1,10	0,0096

Показатель IL6 существенно ниже в контрольной группе по сравнению с группами с вульвовагинитом (в среднем, на 13-15 пг/мл). Как видно, из таблицы при остром течении неспецифического вульвовагинита наблюдалась тенденция к повышению зрелых Т-лимфоцитов CD3+лимфоцитов по сравнению с аналогичным показателем группы здоровых девочек, при это уровни Т-хелперов CD4+, цитотоксических CD8+ и CD20+ В-лимфоцитов не отличались от уровня таковых в группе здоровых. При подостром течении регистрировалось достоверное снижение относительного содержания зрелых Т-

лимфоцитов CD3+лимфоцитов ($P<0,05$), достоверное снижение В-лимфоцитов CD20+ лимфоцитов ($P<0,05$) и отмечалась тенденция к снижению показателей CD4+ и CD8+ лимфоцитов по сравнению с показателями группы здоровых девочек. Указанные изменения свидетельствует о том, что в начале воспалительного процесса под влиянием инфекционных агентов происходит интенсивная адекватная дифференцировка Т-лимфоцитов, направленная на активацию иммунной системы с последующей элиминацией возбудителей. Тем не менее, при остром процессе выявлены нормальные относительные содержания CD4+ и CD8+ лимфоцитов. Уровень цитотоксических Т-лимфоцитов связан с выработкой IFN- γ , который активировать развитие иммунного ответа по Th1-клеточному типу и участвует в активации натуральных киллеров. При переходе острого течения в подострое закономерно ожидать угнетение дифференцировки Т- и В-лимфоцитов в результате нарушения межклеточных взаимодействий и истощения резервных возможностей иммунокомпетентных клеток.

Исследование уровня цитокинов TNF- α , IL-6, IFN- γ до лечения показало, что средние показатели цитокинового профиля периферической крови достоверно не отличались от средних показателей контрольной группы в связи с широким разбросом показателей. При анализе индивидуальных показателей регистрировались как повышенные - превышение контрольных значений в 2 раза, так высокие показатели – 4-х кратное и более увеличение (табл. 5)

Таблица 5

Встречаемость повышенного содержания цитокинов у обследованных

Показатель (пг/мл.)	I группа (n=20)	II группа (n=62)	III группа (n=42)
IFN- γ	0	15,0 \pm 8,0*	23,8 \pm 6,6**
TNF- α	10,0 \pm 6,7	20,0 \pm 8,9	21,4 \pm 6,3
IL-6	0	20,0 \pm 8,9*	14,3 \pm 5,4**
* Различие достоверно при $P\leq 0,05$ между 1 и 2 группами.			
** Различие достоверно при $P\leq 0,05$ между 1 и 3 группами.			

В I группе высокой продукции цитокинов IFN- γ , TNF- α и IL-6 не наблюдалось. Вне воспалительной реакции цитокины в крови содержатся в чрезвычайно малом количестве. Усиленный их синтез начинается в ответ на проникновение в организм микроорганизмов или повреждение тканей. Повышение продукции TNF α регистрировалось у 10% обследованных.

При подостром течении (II группа) наблюдалось повышение продукции IFN- γ только у 15% обследованных, при этом адекватно высокое (в 4 раза) содержание регистрировалось только у одной пациентки (5%). Недостаточность продукции иммунорегуляторного IFN- γ отражает нарушение функциональной активности CD4+ клеток и вносит вклад в формирование иммунной дисфункции.

Повышенный уровень продукции TNF- α и IL-6 был отмечен у 20% обследованных, при этом высокой (в 4 и более раза) продукции TNF- α не было ни у одной пациентки, а IL-6 - только у 3 пациенток (15%) (3/20). Угнетение продукции TNF- α и IL-6 также ассоциируется с отсутствием рекрутирования

эффекторных клеток в очаг инфекции, снижением фагоцитарной и бактерицидной активности. При остром течении (III группа) повышенный уровень продукции IFN γ регистрировался немного чаще: у 23,8% пациенток, при этом высокое (в 4 раза) содержание регистрировалось у 3/42 обследованных (7,1%). Повышенный уровень продукции TNF α отмечался у 21,4%, при этом высокой (в 4 и более раза) продукции не было ни у одной. Повышенная продукция IL-6 наблюдалась у 14,3%, при этом высокая продукция регистрировалась у 4,7% обследованных. Следует отметить, что при сравнении показателей встречаемости повышенной продукции цитокинов при остром и подостром течении, повышенная продукция IFN γ и IL-6 достоверно ($P \leq 0,05$) в 1,6 раза чаще регистрировалась при остром течении. Однако, адекватно высокой его продукции практически не наблюдалось при обоих вариантах течения неспецифического вульвовагинита. Это свидетельствует о наличии прямой зависимости уровня активности провоспалительных цитокинов от клинического течения воспалительного процесса.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об угнетении противоинфекционного иммунитета как клеточного, так и гуморального, т.к. TNF α обладает функцией костимулятора для Т-клеточной активации и активации мононуклеарных фагоцитов, способствует антителообразованию В-клетками, IL6 отвечает за специфичность и адекватность иммунологических реакций. Таким образом, изменения в иммунном статусе, которые проявляются нарушением продукции провоспалительных цитокинов, изменения фагоцитарной активности нейтрофилов влагалищного секрета в условиях ослабленного иммунологического контроля не только становится невозможной полная элиминация возбудителей, но и создаются благоприятные условия для развития восходящей инфекции.

Среди факторов локальной защиты влагалища большое значение имеет фагоцитарная система. Нейтрофилы, помимо осуществления фагоцитарной функции в отношении патогенных микробов, участвуют в индуктивной и афферентной стадиях иммунного ответа. Антимикробная защита слизистых оболочек обеспечивается различными механизмами, включающими мукозоассоциированную лимфоидную ткань, которая обеспечивает специфическую иммунную реакцию в тканях, а также разнообразные механизмы резистентности. Нами изучены показатели фагоцитарной системы вагинального отделяемого в зависимости от течения неспецифического вульвовагинита. Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов влагалищного секрета выявила, что поглотительная функция влагалищного секрета в I группе соответствует параметрам здоровых женщин репродуктивного возраста, в то время как переваривающая функция вагинального секрета более выражена в подростковом периоде.

Фагоцитарная функция вагинального секрета при подостром течении (II группа) в сравнении с контрольной (I) группой выявила некоторое повышение средних показателей поглотительной способности вагинального секрета, но достоверно не отличалась. При этом переваривающая способность вагинального секрета была снижена, что выразилось в достоверном снижении

показателей НСТ в стимулированном варианте (НСТ стим – $12,4 \pm 4,9\%$, $P \leq 0,05$). Показатель спонтанного НСТ был ниже соответствующих контрольных значений, но достоверно не отличался, что связано с большим разбросом показателей. В группе пациенток с острым течением неспецифического вульвовагинита (III группа) все показатели, как поглотительной, так и переваривающей функции вагинального секрета достоверно не отличались от соответствующих показателей I группы, однако отмечалась тенденция к повышению показателей как спонтанного, так и стимулированного фагоцитарного индекса, и к снижению фагоцитарного числа. При сравнении показателей подострого течения с острым не отмечалась существенной разницы поглотительной способности, но отмечалась достоверное снижение бактерицидной активности при подостром течении в сравнении с острым. При остром течении неспецифических вульвовагинитов фагоцитарная функция локального секрета была удовлетворительной, при подостром течении на фоне удовлетворительной поглотительной функция наблюдалось снижение бактерицидной активности вагинального секрета, что свидетельствует о необходимости коррекции фагоцитарного звена у указанных пациенток.

Таким образом, изменения в иммунном статусе, которые проявляются нарушением продукции провоспалительных цитокинов, изменения фагоцитарной активности нейтрофилов влагалищного секрета в условиях ослабленного иммунологического контроля не только становится невозможной полная элиминация возбудителей, но и создаются благоприятные условия для развития восходящей инфекции. Это послужило обоснованием разработки комплексной терапии с включением иммуномодулятора – рекомбинантного интерлейкина 2 (Ронколейкина) дважды при подостром течении и однократно – при остром.

В четвертой главе диссертации «**Клинико-иммунологическая оценка цитокинотерапии неспецифического вульвовагинита у подростков**» представлены результаты лечения вульвовагинита у подростков. Эффективность терапии оценивали по клиническим, объективным данным, микробиологическим и иммунологическим показателям по группам и схемам лечения на 7 и 14 сутки.

Таблица 6

Сравнение жалоб в динамике (средние \pm среднеквадратичные отклонения)

Число жалоб	Подострый вульвовагинит (n=62)	Острый вульвовагинит (n=42)	Уровень P (df=2)
До лечения	$2,27 \pm 0,61$	$2,81 \pm 1,02$	$<0,0001$
7 сутки	$0,90 \pm 0,88$	$0,76 \pm 0,79$	$<0,0001$
14 сутки	$0,23 \pm 0,42$	$0,12 \pm 0,33$	0,0395

До лечения в группах с вульвовагинитом у каждой девочки было в среднем по 3 жалобы. На 7 сутки число жалоб в группах с вульвовагинитом снизилось до 1 жалобы в среднем. На 14 сутки среднее число жалоб в группах с вульвовагинитом составило менее 0,5 жалоб на человека, но уровень статистической значимости стал больше 0,01.

Таблица 8

Сравнение объективных данных в динамике (средние \pm среднеквадратичные отклонения)

Число объективных данных	Подострый вульвовагинит (n=62)	Острый вульвовагинит (n=42)	Уровень P (df=2)
До лечения	2,74 \pm 1,17	3,57 \pm 1,17	<0,0001
7 сутки	0,53 \pm 0,62	0,50 \pm 0,71	0,0012
14 сутки	0,23 \pm 0,42	0,07 \pm 0,26	0,0125

До лечения объективные нарушения в группе с подострым вульвовагинитом их было отмечено в среднем 3, а в группе с острым вульвовагинитом – 4. На 7 сутки в обеих группах с вульвовагинитом число объективных нарушений составило в среднем менее одного, а на 14 сутки – менее 0,5 на человека. Статистически значимые различия на 7 сутки и на 14 сутки говорят о том, что обе группы с вульвовагинитом достигли уровня контрольной группы (здоровых).

На 7 сутки лечения при оценке субъективных и объективных проявлений вульвовагинита было выявлено: в обеих группах полностью отсутствовали жалобы на дизурию, и объективно отсутствовала гиперемия и отек наружного отверстия уретры, отек вульвы. Жалобы на выделения из половых путей во II группе оставались у 21 (33,9%) в III группе у 13 (31,0%) пациенток. Субъективно покраснение вульвы во II группе у 19 (30,6%), в III группе у 11 (26,2%), тогда как при объективном осмотре гиперемия наружных гениталий во II у 7 (11,3%) в III у 4 (9,5%) пациенток. Зуд в области гениталий отмечали во II группе – 13 (21,0%) в III группе – 8 (19,0%) пациенток. Жалобы на жжение и болезненность в области гениталий в III группе полностью отсутствовали, тогда, как во II группе жалобы на жжение у 1 (1,6%), болезненность в области гениталий у 2 (3,2%) пациенток. Объективно гиперемия преддверия влагалища и промежности наблюдалась во II группе у 15 (24,2%) и 7 (11,3%) в III группе у 11 (26,2%) и 4 (9,5%), отечность слизистой преддверия влагалища во II группе у 4 (6,5%) в III группе у 2 (4,8%) пациенток. Жалобы на умеренные выделения из половых путей во II группе оставались у 7 (11,3%), в III группе у 19 (45,2%) пациенток, но отмечали изменение цвета и количества выделений. Обильные выделения желтовато-зеленоватого характера полностью отсутствовали в обеих группах на 7 сутки лечения, что соответствовало данным объективного осмотра. Выделения скудными в группе II были у 55 (88,7%) и в III группе у 23 (54,8%). Характер вагинального отделяемого обычные белесоватые во II группе у 52 (83,9%) в III группе у 40 (95,2%).

На 14 сутки не обнаружено статистически значимых различий по числу определенных жалоб и по показателям объективных данных между группами. На 14 день лечения при втором контрольном посещении жалобы на выделения предьявляли во II группе 5 (8,1%) в III группе 2 (4,8%) пациенток. Во II группе жалобы у 2 (3,2%) на покраснение, у 1 (1,6%), жжение, у 2 (3,2%) вульвовагинальная болезненность в III группе эти жалобы отсутство-

вали. В обеих группах жалобы как дизурия, гиперемия и отечность наружного отверстия уретры, отечность вульвы отсутствовали. По показателю характера цвета вагинального отделяемого на 14 сутки у пациенток только белесоватого цвета. Таким образом, основными клиническими критериями восстановления нормального микробиоценоза влагалища явились уменьшение количества патологического отделяемого из половых путей, светлые белесоватые выделения в умеренном и скудном количестве, розоватый цвет слизистой преддверия влагалища, исчезновение вульвовагинальной болезненности, жжения, дизурии.

На основании таблицы 9 можно сделать вывод о том, что до лечения в группах с вульвовагинитом у каждого подростка было в среднем по 3 жалобы, на 7 сутки число жалоб снизилось до 1 жалобы в среднем. На 14 сутки среднее число жалоб составило менее 0,5 жалоб на пациенток, но уровень статистической значимости стал больше 0,01.

Таблица 9

Сравнение жалоб в динамике (средние \pm среднеквадратичные отклонения)

Сроки	Подострый вульвовагинит (n=62)	Острый вульвовагинит (n=42)	Уровень P (df=2)
Число жалоб			
До лечения	2,27 \pm 0,61	2,81 \pm 1,02	<0,0001
7 сутки	0,90 \pm 0,88	0,76 \pm 0,79	<0,0001
14 сутки	0,23 \pm 0,42	0,12 \pm 0,33	0,0395
Число объективных данных			
До лечения	2,74 \pm 1,17	3,57 \pm 1,17	<0,0001
7 сутки	0,53 \pm 0,62	0,50 \pm 0,71	0,0012
14 сутки	0,23 \pm 0,42	0,07 \pm 0,26	0,0125

До лечения данные объективных нарушений при подостром вульвовагините отмечаются в среднем 3 при остром вульвовагините 4. На 7 сутки в обеих группах число объективных нарушений составило в среднем менее 1 а на 14 сутки менее 0,5 на подростка. Локальное двукратное через день применение Ронколейкина во II А группе показало, что до лечения в сравнении с контрольной группой средние показатели поглотительной способности вагинального секрета не отличались, при этом переваривающая способность вагинальной слизи была снижена, что выражалось в достоверном снижении показателя НСТ в стимулированном пирогеналом варианте.

В нагрузочном тесте с Ронколейкином *in vitro* наблюдалось резкое увеличение показателей фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа и НСТ-теста, что указывало на положительный ответ вагинальной слизи. После орошения влагалища двукратно через день Ронколейкином через 7 суток реакция вагинального секрета была следующая: резко повысились показатели спонтанного и индуцированного пирогеналом фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа и НСТ-теста. При сравнении показателей индивидуальных изменений было отмечено достоверное увеличение показателей спонтанного фагоцитарного числа на 139,2%, индуцированного ронколейкином фагоцитарного числа на 113,5%, спонтанного индуцированного пирогеналом и ронколейкином НС-теста на 353,3%, 229% и 161,9% соответственно. Сравни-

тельный анализ результатов показал, что включение ронколейкина в состав стандартной терапии по 1 схеме –стандартная терапия+ Ронколейкин 250.000 ЕД 1 мл двукратно через день локально приводит к повышению поглотительной и кислородозависимой бактерицидной способности вагинального секрета, что способствует быстрой регрессии клинических проявлений.

На основании таблицы 10 можно сделать вывод о том, что на 7 сутки различия между группами достигли статистической значимости по всем показателям. Показатель IL6 по-прежнему ниже в контрольной группе по сравнению с группами с вагинитом, но различия меньше (в среднем, на 2 пг/мл). Показатели CD3, CD4, CD8 и CD20 ниже – в группе с острым вульвовагинитом, и еще ниже – в группе с подострым вульвовагинитом.

Таблица 10

Сравнение значений переменной «Группы» по количественным переменным категории «Иммунологические показатели» в период «7 сутки» (средние ± среднеквадратичные отклонения).

Показатель	Контроль (n=20)	Подострый вульвовагинит (n=62)	Острый вульвовагинит (n=42)	Уровень P (df=2)
CD3%	64,54 ± 0,44	61,89 ± 3,13	62,49 ± 1,95	<0,0001
CD4 %	53,92 ± 1,08	50,46 ± 7,52	50,28 ± 6,62	<0,0001
CD8%	23,21 ± 0,86	21,77 ± 1,83	22,25 ± 1,67	0,0030
CD20 %	15,32 ± 0,88	14,14 ± 1,95	14,70 ± 1,38	0,0020
IL6 пг/мл.	22,62 ± 2,12	24,63 ± 3,26	25,26 ± 1,36	0,0001
IFN γ пг/мл.	11,02 ± 0,93	11,81 ± 0,95	11,83 ± 0,50	0,0020
TNF α пг/мл.	4,48 ± 0,64	5,06 ± 0,78	5,30 ± 0,35	<0,0001

На основании таблицы можно сделать вывод о том, что на 14 сутки различия между группами оказались статистически значимые по всем показателям, кроме IL6 и TNF α . (табл. 11)

Таблица 11

Сравнение значений переменной «Группы» по количественным переменным категории «Иммунологические показатели» в период «14 сутки» (средние ± среднеквадратичные отклонения).

Показатель	Контроль (n=20)	Подострый вульвовагинит (n=62)	Острый вульвовагинит (n=42)	Уровень P (df=2)
CD3%	64,54 ± 0,51	65,11 ± 3,15	66,75 ± 1,81	<0,0001
CD4 %	53,92 ± 1,33	48,62 ± 3,63	49,02 ± 3,18	<0,0001
CD8%	23,21 ± 0,91	22,49 ± 2,21	24,09 ± 1,53	<0,0001
CD20 %	15,32 ± 1,02	14,39 ± 1,84	15,32 ± 1,04	0,0029
IL6 пг/мл.	22,62 ± 2,17	22,02 ± 2,25	22,49 ± 2,17	0,3247
IFN γ пг/мл.	11,02 ± 0,97	12,27 ± 0,83	12,29 ± 0,67	<0,0001
TNF α пг/мл.	4,48 ± 0,81	4,37 ± 0,70	4,31 ± 0,43	0,4903

На основании таблицы 12 можно сделать вывод о том, что в группе «II А Стандартная терапия + Ронколейкин локально» изменились все показатели, кроме CD4 и CD8, а в группе «II В Стандартная терапия + Ронколейкин

парентерально двукратно» изменились все показатели, кроме IFN γ , в группе «III С Стандартная терапия» изменились все показатели, кроме и CD8 и IFN γ ,

Таблица 12

Анализ динамики иммунологических показателей по схемам лечения

Показатель	M \pm S (%)			Уровень P
	До лечения	7 сутки	14 сутки	
Группа II А Стандартная терапия + Ронколейкин локально двукратно				
CD3%	59,46 \pm 2,06	61,49 \pm 4,55 (3,42%)	64,81 \pm 1,49 (9,00%)	<0,0001
CD4%	49,49 \pm 2,64	49,44 \pm 4,48 (-0,11%)	49,57 \pm 2,46 (0,15%)	0,3499
CD8%	20,47 \pm 1,74	21,38 \pm 1,27 (4,47%)	21,52 \pm 1,07 (5,15%)	0,1653
CD20%	12,44 \pm 0,64	13,17 \pm 1,13 (5,87%)	13,89 \pm 1,15 (11,64%)	0,0012
IL6 пг/мл.	32,11 \pm 8,47	23,84 \pm 2,16 (-25,76%)	22,37 \pm 1,50 (-30,33%)	<0,0001
IFN γ пг/мл.	11,15 \pm 3,41	12,05 \pm 0,72 (8,09%)	12,17 \pm 0,56 (9,20%)	0,0010
TN α пг/мл.	3,97 \pm 0,52	4,62 \pm 0,41 (16,17%)	4,42 \pm 0,28 (11,33%)	0,0035
Группа II В Стандартная терапия + Ронколейкин парентерально двукратно				
CD3%	59,48 \pm 2,39	61,86 \pm 2,24 (3,99%)	64,57 \pm 4,33 (8,55%)	<0,0001
CD4%	48,89 \pm 2,72	51,42 \pm 11,15 (5,17%)	49,52 \pm 4,01 (1,30%)	0,0398
CD8%	20,29 \pm 1,55	21,38 \pm 2,19 (5,38%)	21,68 \pm 1,91 (6,82%)	0,0332
CD20%	12,46 \pm 0,62	13,25 \pm 1,03 (6,30%)	13,65 \pm 1,89 (9,53%)	0,0052
IL6 пг/мл.	41,79 \pm 7,95	24,17 \pm 3,30 (-42,17%)	20,23 \pm 1,05 (-51,60%)	<0,0001
IFN γ пг/мл.	12,77 \pm 4,20	11,48 \pm 1,01 (-10,04%)	12,06 \pm 0,54 (-5,54%)	0,0872
TN α пг/мл.	3,93 \pm 0,52	5,07 \pm 0,83 (29,04%)	4,61 \pm 0,51 (17,21%)	<0,0001
Группа II С Стандартная терапия				
CD3%	59,28 \pm 2,23	62,40 \pm 2,17 (5,26%)	66,25 \pm 2,27 (11,76%)	<0,0001
CD4%	50,36 \pm 2,54	50,25 \pm 1,58 (-0,22%)	46,18 \pm 3,20 (-8,32%)	0,0008
CD8%	21,82 \pm 2,80	22,78 \pm 1,44 (4,39%)	24,83 \pm 1,96 (13,77%)	0,1416
CD20%	12,57 \pm 0,71	16,61 \pm 1,58 (32,10%)	16,05 \pm 1,34 (27,70%)	<0,0001
IL6 пг/мл.	40,05 \pm 6,16	26,25 \pm 3,84 (-34,47%)	24,23 \pm 2,13 (-39,51%)	<0,0001
IFN γ пг/мл.	13,57 \pm 4,16	12,03 \pm 1,01 (-11,34%)	12,70 \pm 1,25 (-6,39%)	0,2907
TN α пг/мл.	4,00 \pm 0,54	5,56 \pm 0,74 (39,08%)	3,95 \pm 1,06 (-1,34%)	<0,0001
III группа Стандартная терапия + Ронколейкин парентерально однократно				
CD3%	69,21 \pm 7,03	62,49 \pm 1,95 (-9,72%)	66,75 \pm 1,81 (-3,57%)	<0,0001
CD4%	53,08 \pm 4,83	50,28 \pm 6,62 (-5,28%)	49,02 \pm 3,18 (-7,65%)	0,0007
CD8%	22,05 \pm 1,80	22,25 \pm 1,67 (0,91%)	24,09 \pm 1,53 (9,28%)	<0,0001
CD20%	14,89 \pm 1,42	14,70 \pm 1,38 (-1,26%)	15,32 \pm 1,04 (2,91%)	0,1475
IL6 пг/мл.	36,47 \pm 36,45	25,26 \pm 1,36 (-30,74%)	22,49 \pm 2,17 (-38,33%)	<0,0001
IFN γ пг/мл.	17,41 \pm 17,55	11,83 \pm 0,50 (-32,04%)	12,29 \pm 0,67 (-29,44%)	0,0171
TN α пг/мл.	4,24 \pm 1,10	5,30 \pm 0,35 (24,95%)	4,31 \pm 0,43 (1,60%)	<0,0001

В группе «III гр. Стандартная терапия + Ронколейкин парентерально однократно» изменились все показатели, кроме CD20. Указанные изменения указывают на стихание воспалительного процесса за счет активации экзогенным цитокином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Клинико-иммунологические аспекты цитокинотерапии неспецифических вульвовагинитов у подростков» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Фактором риска развития острого и подострого неспецифического вульвовагинита в 74 % перенесенные вирусно-инфекционные заболевания. Острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей, ЛОР органов могли явиться маркером вульвовагинита, что нашло подтверждение в 53,8%.

2. Характерными признаками подострого вульвовагинита были изолированная гиперемия внутренних поверхностей больших и малых половых губ, застойная гиперемия и отечность преддверия влагалища, инъецированность сосудов вульвы.

3. Изменения в иммунном статусе, которые проявляются нарушением продукции воспалительных и противовоспалительных цитокинов, выраженные изменения фагоцитарной активности нейтрофилов влагалищного секрета в условиях ослабленного иммунологического контроля становится и являются благоприятным условием для развития восходящей инфекции. На основании выявленных нарушений со стороны показателей иммунного статуса - при подостром течении имеет место вторичная иммунная недостаточность, а при остром течении иммунодефицита не выявлены.

4. Изучение клинико-иммунологической эффективности рекомбинантного интерлейкина -2 при подостром и остром течении в зависимости от путей введения показало: При остром течении подкожное введение Ронколейкина оказывает иммуномодулирующий эффект в зависимости от исходного статуса, приводя к нормализации исходно сниженных и исходно повышенных показателей. При подостром течении назначение подкожно Ронколейкина приводит к нормализации основных показателей субпопуляционного состава лимфоцитов. Сравнительный анализ результатов показал преимущество комплексного лечения, включающего Ронколейкин в состав стандартной терапии по 1 схеме – стандартная терапия + Ронколейкин 250 тыс. ЕД. 1 мл. локально дважды, приводящий к повышению поглотительной и кислородзависимой бактерицидной способности вагинального секрета, что способствует быстрой регрессии клинических проявлений и локального патологического процесса.

5. Оценка эффективности дифференцированной терапии неспецифического вульвовагинита выявило, назначение подкожно дважды Ронколейкина при подостром течении приводит к нормализации основных показателей субпопуляционного состава лимфоцитов, при остром течении однократное введение оказывает иммуномодулирующий эффект в зависимости от исходного статуса, приводя к нормализации исходно сниженных и исходно повышенных показателей, регрессии клинических проявлений в 1,5 раза.

6. Локальное применение Ронколейкина при подостром течении приводит к повышению поглотительной и кислородзависимой бактерицидной способности вагинального секрета, что способствует быстрой регрессии клинических проявлений почти

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

**TASHKENT MEDICAL REFRESHER INSTITUTE "SCIENTIFIC
CENTER OF OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND PERINATOLOGY"
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

SMAILOVA LAZAT KENZHEBEKOVNA

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL IMPLICATIONS OF
CYTOKINOTHERAPY OF NONSPECIFIC VULVOVAGINITIS IN
ADOLESCENTS**

14.00.01. – Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT-2018

The subject for the thesis for Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences was registered in the State Commission for Academic Degrees and Titles under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan of B2017.1.PhD/Tib9

The thesis was performed at the Tashkent medical refresher institute and The scientific center for obstetrics, gynecology and perinatology under the ministry of health of the Republic of Kazakhstan (Republic of Kazakhstan)

The abstract of the thesis is available on the web page of the Academic Senate (www.tashpmi.uz and www.tipme.uz) and on the Ziyonet informational-educational web-portal (www.ziyonet.uz) in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)).

Research supervisor: **Karimova Feruza Dzhavdatovna**
Doctor of medicine, professor

Scientific advisers: **Kattaxodjaeva Maxmuda Xamdamovna**
Doctor of medicine, professor

Aiupova Farida Mirzaevna
Doctor of medicine, professor

Leading organization: **The republican specialized scientific - practical medical centre of obstetrics and gynecology**

The defense of the thesis will take place on «__» _____, 2018 at _____ at the meeting of Academic Senate DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute. Venue: Bogishamol St.-223, Yunusabad district, Tashkent, 100140. Small Hall of Tashkent Pediatric Medical Institute (Tel./fax: (+99871) 2623314; e-mail: mail@tashpmi.uz)

The thesis is available in the Data and Resource Center of the Tashkent Pediatric Medical Institute (registered at No. __) at the following address: Bogishamol St.-223, Yunusabad district, Tashkent, 100140. Tel./fax: (+99871) 2623314;

The abstract of the thesis was sent on «_____» _____ 2018
(Sending report No. ____ of «_____» _____ 2018).

A. V. Alimov
Chairman of Academic Senate for Granting
Academic Degrees, Doctor of medicine, professor

E.A. Shamansurova
Academic secretary of Academic Senate for Granting
Academic Degrees, Doctor of medicine, professor

D.I. Ahmedova
Chairman of Scientific Seminar at Academic Senate
for Granting Academic Degrees, doctor of medicine,
professor

INTRODUCTION (abstract of the doctor philosophy (PhD) thesis)

The aim of the research: improving the efficiency and optimization treatment of non-specific vulvovaginitis in girls and adolescents using recombinant interleukine/

The objects of research are 124 menstruating female patients, with no sexual debut experience, of them 20 healthy control patients and 104 patients suffering from non-specific vulvovaginitis, among them 62 patients have subacute course of the disease and 42 patients have acute course.

Scientific novelty of the research consists in the following:

proved the impact of childhood infections, frequent respiratory diseases, allergic diseases, as well as the presence of dysfunctions of the menstrual cycle on the development of non-specific vulvovaginitis;

clinical and differential features of acute and subacute non-specific vulvovaginitis in adolescent girls were established;

the interrelation of cellular imbalance, cytokine immunity and phagocytic activity of neutrophilic vaginal discharge in pathogenesis of nonspecific vulvovaginitis in adolescents has been established;

proven dependence of changes in pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the clinical course and duration of the inflammatory process;

it has been proven that secondary immunodeficiency develops in the case of subacute non-specific vulvovaginitis.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the diagnosis and treatment of non-specific vulvovaginitis in adolescents:

approved and implemented guidelines "Nonspecific vulvovaginitis in girls and adolescents (diagnosis and treatment)" (Edition approved "March 02, 2018, Protocol No. 1 by the Scientific Council of the Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan). These guidelines promote clinical improvement, the normalization of microbiological, immunological, cytokine indicators, will help to improve the outcome of the disease.

The results of research on the differentiated therapy of non-specific vulvovaginitis in adolescents with the inclusion of an immunocorrective drug were introduced into practical health care, in particular, in the Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (implementation act No. 6 of 14.05.18), the National Research Center "Maternity and Childhood Corporate Fund "University Medical Center" (implementation certificate No. 7 of 03.03.2018), city center for human reproduction, SCCE polyclinic No. 11. Almaty The high clinical efficacy of local immunocorrective therapy is indicated by a reduction of 2 times the duration of the course of the disease, the severity of clinical manifestations, the normalization of immunological and cytokine parameters. The introduction of research results allowed to reduce the duration of the disease, reduce the severity of clinical manifestations, improve the quality of life of young patients.

Structure and size of the thesis. The thesis consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the thesis is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Смаилова Л.К., Каримова Ф.Д. Особенности локального иммунитета при неспецифическом вульвовагините у девочек-подростков // Журнал теоретической и клинической медицины – Ташкент, 2011. - №5. - С 105-106. (14.00.00. №3)

2. Смаилова Л.К., Каримова Ф.Д. Особенности иммунологических показателей крови при неспецифических вульвовагинитах у девочек подростков // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья – Ташкент, 2011. - №2. – С.95-98. (14.00.00. №14)

3. Смаилова Л.К., Каримова Ф.Д. Современное состояние проблемы вульвовагинитов у девочек-подростков // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2011. - №3. - С. 94-97 (14.00.00. №14)

4. Smailova L.K., Kurmanova A.M., Kудaybergenov T.K. Clinical and Immunological Evaluation of Application of Ronkoleukin in Nonspecific Vulvovaginitis at Adolescent Girls // British Journal of Medicine & Medical Research. – British, 2015. -№10(8). – P. 1-12. (14.00.00. №5)

5. Смаилова Л.К., Каримова Ф.Д., Курманова А.М. Клиническая оценка эффективности применения рекомбинантного интерлейкин-2 человека при неспецифическом вульвовагините у девочек-подростков // Педиатрия. - Ташкент, 2016. - №2. - С. 1-10. (14.00.00. №16).

II бўлим (II часть; II part)

6. Смаилова Л.К., Курманова А.М. Особенности цитокинового профиля у девочек-подростков с неспецифическим вульвовагинитом // XII Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Паттайя Таиланд 6-9 декабря 2007). Журнал аллергологии и иммунологии – Москва, 2007 - Том VIII. - №3. – С. 305.

7. Смаилова Л.К., Курманова А.М. Особенности клинической картины неспецифических вульвовагинитов у девочек-подростков // Материалы III Съезда врачей и провизоров Республики Казахстан. - Астана, 2007. - Т1. - Ч2. - С. 429-431.

8. Смаилова Л.К., Курманова А.М. Спецификалық емес вульвовагинит бар бойжеткен кыздарадағы иммунитет ерекшеліктері // Вестник Казахского Национального Медицинского университета. – 2010. - №1. - С 98-100.

9. Смаилова Л.К., Курманова А.М. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови у девочек-подростков с неспецифическим вульвовагинитом // Материалы XIV Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXIвек». – Италия, 2010. - Ч2. - С. 399.

10. Smailova L.K. Features of immunity in adolescent girls with nonspecific vulvovaginitis Global Science and Innovation // Materials of the I international scientific conference. - Chicago, USA, 2013. - Vol. I. - P. 357-359.

11. Smailova L.K. Features of the phagocytic function of vaginal mucus nonspecific vulvovaginitis in adolescent girls // European Science and Technology Materials of the I international research practice conference. – Germany, 2013. - Vol. I. - P. 381-383.

12. Smailova L.K., Kurmanova A.M. $INF\gamma$, $TNF\alpha$, IL-6 levels in the peripheral blood serum in different clinical courses of nonspecific vulvovaginitis in adolescent girls // International Journal of Research – IJRG, 2017. - Vol.5(Iss.7) . - P.408-416.

13. Smailova L.K., Bilyalova G.T., Seydullayeva L.A. The condition of immunity in girls with different variations of progression of nonspecific vulvovaginitis in combination with extragenital pathology // World Journal of Pharmaceutical and Medical Research. – 2017. - Vol.3(7). - P. 57-62.