

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ И ЕЁ ПРОФИЛАКТИКА

Наврузова Н.О.

Бухарский государственный медицинский институт

Заболевания шейки матки (ШМ) являются одним из наиболее частых патологических состояний женской репродуктивной системы и не имеют тенденции к снижению. Любые гинекологические заболевания могут сочетаться с патологией ШМ [1, 2, 3, 4]. Именно поэтому, несмотря на современные достижения в диагностике, патология ШМ остается важнейшей проблемой в акушерстве и гинекологии.

Патология шейки матки является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире и требует большого к себе внимания. Это связано с тем, что они оставляют свой след на репродуктивной деятельности женщин. Но главная проблема состоит в другом: все фоновые заболевания в определенный момент могут привести к озлокачествлению образований. Между тем, рак шейки матки занимает третье место по частоте встречаемости среди болезней репродуктивной системы. [1]

Существуют различные виды патологий шейки матки, среди которых выделяют три основные группы: фоновые заболевания, предраковые и раковые. К первым относятся эрозия шейки матки, эктопия, полипы и лейкоплакия. Группу предраковых заболеваний, главным образом, представляют разные типы дисплазии шейки матки. Важно отметить, что каждый тип патологии шейки матки имеет свои причины и патогенез. [2]

Опухоли и злокачественные новообразования (ЗН) органов репродукции имеют важное значение в клинической онкоэпидемиологии, несмотря на доступность и визуальность локализаций для диагностики показатели заболеваемости и смертности имеют тенденцию к неуклонному росту.

Ежегодно по РУз диагностируется в среднем 2844 новых случаев онкогинекологической патологии, что из общего числа ЗН составляет 13,5%. Среди онкогинекологической патологии в 2016 г. наибольшее число больных регистрировали с раком шейки матки (РШМ) — 1465, ГП заболеваемости — 4,6, СП — 9,2. При этом ГП смертности по республике в 2016 году по всем локализация ЗН составил 43,8 на 100 т. н., от РШМ ГП — 2,5, СП — 5,1. Наибольшими эти показатели были в Андижанской — 10,2, Хорезмской — 6,9, Наманганской областях — 6,7, г.Ташкенте — 6,8 и Каракалпакстане — 5,9, заболеваемость/смертность 1,8. Динамическое их изменение характеризуется

стабильным ростом заболеваемости и накоплением контингента больных. Наименьшие показатели отмечались в Сырдарьинской — 2,5, Сурхандарьинской — 2,9 и Кашкадарьинской областях — 3,0. В возрастной пик приходится на 45–59 лет, процент больных в III и IV стадиях остается высоким, что требует изучения онкоэпидемиологической ситуации в зависимости от территории выявления.

Дисплазия шейки матки (цервикальная межэпителиальная неоплазия) относится к предраковым заболеваниям. Дисплазия шейки матки характеризуется наличием нетипичных клеток в шейке матки. Часто не бывает каких-либо симптомов дисплазии шейки матки. Поэтому такое состояние опасно, поскольку болезнь прогрессирует и может прогрессировать до рака. Ежегодно в 37 000 случаев диагностируется рак шейки матки [4]. Рак шейки матки играет важную роль среди больных раком. 190 000 женщин умирают от рака шейки матки в год. В России ежегодно регистрируется 12 300 новых случаев [1]. С 1941 года метод Папаникалау или цитология мазка PAP используется для диагностических целей. Этот метод позволяет на ранней стадии выявлять и лечить дисплазию шейки матки и рак шейки матки. В результате было достигнуто снижение уровня рака шейки матки и смертности от рака до 11,6% женщин [2, 5]. К факторам риска развития дисплазии шейки матки относятся женщины родственники, которых имеют в анамнезе злокачественные онкологические заболевания, женщины с нездоровыми привычками (злоупотребление алкоголем, курение), многочисленные аборт, хронический воспалительный процесс матки и шейки матки.

Современная технология — *Фемофлор 16*, основанная на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в режиме реального времени». Эта технология на сегодняшний день позволяет дать самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщин. Исследование проводят для определения наличия, степени и характера дисбаланса микрофлоры. Что, в свою очередь крайне важно для врача-клинициста при выборе тактики лечения и для контроля эффективности проведенного лечения. Данные современной отечественной и зарубежной литературы исследованием материала, полученного с помощью соскоба, в диагностике кольпитов имеет большое значение. [2].

С момента открытия фолатов в 1940-х годах и по настоящее время идет накопление информации об их роли в формировании здоровья человека. Название «фолиевая кислота» (ФК) связано с тем, что активное вещество впервые было выделено из листьев шпината. В настоящее время этот термин объединяет группу соединений на основе птероилглутаминовой кислоты. Соединения, содержащие ядро птероевой кислоты, объединены термином

«фолаты»; соединения, обладающие действием, подобным тетрагидроптероилглутаминовой кислоте – термином «фолацин» [6, 7, 8].

В одном из зарубежных исследований изучался полиморфизм C677T гена MTHFR в большой группе европейских женщин, заболевших раком молочной железы и раком яичника. Данные исследования продемонстрировали, что женщины с гетерозиготным типом имели двойной онкологический риск, а у больных с гомозиготным типом риск был повышен втрое по сравнению с контрольной группой [23]. В случае рака шейки матки проведенные эпидемиологические исследования также оказались противоречивыми в отношении роли фолатов в этиологии дисплазии шейки матки и последующего развития инвазивного рака [9, 11, 22].

Гомоцистеин (ГЦ) – серосодержащая аминокислота со свободной сульфгидрильной группой, являющаяся промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. В пище ГЦ содержится в остаточных количествах, поэтому единственным источником его поступления в организм является метионин, содержащийся, прежде всего в продуктах животного происхождения. В организме ГЦ образуется из метионина путем деметилирования. Внутри клетки содержание его невелико – менее 1 ммоль/л, в плазме крови в норме от 5 до 15 мкмоль/л [17]. ГЦ диагностируют при превышении уровня ГЦ выше 15 мкмоль/л. При концентрации ГЦ в плазме крови 15-30 мкмоль/л степень гиперГЦ считают умеренной, 30-100 мкмоль/л – промежуточной, или средней, выше 100 – тяжелой. У детей и подростков обоих полов его уровень ниже, с возрастом наблюдается повышение концентрации ГЦ приблизительно на 3-5 мкмоль/л, причем у мужчин содержание ГЦ в крови примерно на 2 мкмоль/л выше, чем у женщин, со средними концентрациями около 11 и 9 мкмоль/л соответственно. Повышение уровня ГЦ в крови с возрастом связывают со снижением функции почек или с нарушением всасывания в кишечнике витамина В12. Причинами половых различий вероятнее всего являются различный гормональный фон и более правильный образ жизни, который ведут женщины.

В большинстве исследований найдено значительная связь между гомозиготным или гетерозиготным носительством C677T и увеличением шанса развития данного заболевания. Но эта связь была значимой не для всей группы обследованных пациентов, а только для подгруппы женщин в пременопаузе [24]. Различия в эффекте влияния данного полиморфизма показаны также и для разных популяционных групп – наблюдается в популяции женщин Восточной Азии, в европейской популяции данных о влиянии нет [9, 18]. В случае рака шейки матки проведенные эпидемиологические исследования также оказались

противоречивыми в отношении роли фолатов в этиологии дисплазии шейки матки и последующего развития инвазивного рака [9, 11, 22].

Фолаты были широко изучены как возможный механизм развития рака. (Liew S.C. 2016), однако, его роль в прогнозировании течения неопластических процессов ещё до конца не изучена и представляет большой интерес с научной и практической точки зрения. В настоящее время многочисленными публикациями доказана значимость компонентов фолатного цикла как необходимого звена клеточного метаболизма за счёт непосредственного участия в синтезе нуклеотидов, с одной стороны, и в процессах метилирования ДНК – с другой. Показано также, что изменение активности ключевых ферментов фолатного цикла, обусловленное полиморфизмом их генов, повышает риск развития онкологических заболеваний. Одним из ключевых механизмов, посредством которых изменения в метаболизме фолатов могут влиять на целостность и стабильность ДНК и способствовать неопластической трансформации, является изменение процессов метилирования. Так, гиперметилирование областей промотора гена подавляет экспрессию генов-супрессоров опухолевого роста, а тотальное гипометилирование приводит к хромосомной нестабильности и увеличению мутационных событий [1, 2].

Цель исследования. Изучить комплексные патогенетические подходы к диагностике и профилактики патологических состояний шейки матки.

Материал и методы. За период 2022-2023 года нами в Бухарском областном медицинском диагностическом центре обследовано 51 женщин, обратившихся на консультацию с различными гинекологическими заболеваниями в возрасте от 20 до 59 лет. Всем пациенткам проведено комплексное профилактическое обследование с включением метода классической и расширенной кольпоскопии на портативном аппарате Digital electronic colposcope SW-3303, производство компании Sanwe Science (China), Фемофлор -16, исследование гомоцистеина и генетическое исследование.

Информация о клинико-анамнестических данных включала в себя: заполнение анкеты, разработанной нами, с указанием Ф.И.О. пациента, возраста, даты рождения, наличия вредных привычек, сведения о соматическом анамнезе и перенесенных операциях, возраста полового дебюта, методов контрацепции, возраста менархе и особенностей гинекологического анамнеза.

Проводился тщательный сбор анамнеза, который включил в себя следующих данных:

- Заболевания перенесенные в детстве и будучи взрослой;
- Начало менархе;
- Характер и становление менструальной функции;

- Образ жизни и наличие вредных привычек;
- Перенесенные гинекологические заболевания;
- Исход беременностей и родов;

Средний возраст — $35 \pm 1,3$ лет. Наиболее часто патология ШМ выявлялась в возрасте старше до 29 лет, у 29 (39,2%) женщин, что свидетельствует о омоложении данной патологии (таблица 1).

Таблица 1.

Распределение пациенток по возрасту

Возраст	n=51	%
До 29	20	39,2
30-39	15	29,4
40≤	16	31,4
Итого	51	100%
Среднее M±m	35±1,3	

Перенесенные в детском и юношеском возрасте инфекционные заболевания имеют место в целом в несколько большем количестве, чем в популяции (табл. 2).

Таблица 2.

Частота заболеваний перенесенных пациентками в детстве

Соматические заболевания	n=51	%
Грипп	44	86,3
ОРВИ 2 и более раз в год	25	49
Гепатит А	7	13,7
Краснуха	33	64,7
Ветряная оспа	21	41,2
Эпидемический паротит	11	21,6
Скарлатина	4	7,8
Коклюш	2	3,9

При анализе соматических заболеваний обнаружено, что наиболее часто обследованные женщины страдали от патологии желудочно-кишечного тракта (табл. 3).

Таблица 3.

Структура основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных больных

Экстрагенитальные заболевания	n=51	%
-------------------------------	------	---

Гипертоническая болезнь	5	9,8
Вегето-сосудистая дистония (ВСД)	9	17,6
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	3	5,9
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	4	7,8
Заболевания органов дыхания	3	5,9
Заболевания мочевыделительной системы	6	11,8
Сахарный диабет 1 типа	2	3,9
Сахарный диабет 2 типа	2	3,9
Заболевания щитовидной железы	15	29,4
Заболевания нервной системы	1	2
Заболевания желудочно- кишечного тракта (ЖКТ)	23	45,1

Данные о перенесенных инфекциях у обследованных больных свидетельствуют, что у 14 (27,5%) женщин имеют место микст-инфекции (сочетание 3 и более инфекций) (табл. 4).

Таблица 4.

Перенесенные инфекции у обследованных пациенток

Симптомы	n=51	%
Рецидивирующий бактериальный вагиноз	21	41,2
Хламидиоз	8	15,7
Трихомоноз	4	7,8
Гонорея	1	2
Вирус простого герпеса (ВПГ)	11	21,6
Уреаплазмоз (микоплазмоз)	9	17,6
Микст-инфекции (сочетание 3 и более)	14	27,5

Данные о возрасте наступления менархе представлены в табл. 5 и в целом соответствуют средним показателям в популяции.

Таблица 5.

Возраст наступления менархе

Возраст	n=51	%
---------	------	---

11	1	2
12	9	17,6
13	17	33,3
14	16	31,4
15	4	7,8
16	3	5,9
17	1	2

При анализе репродуктивного анамнеза выявлено, что у 33 (64,7%) женщин были роды. Обращает на себя внимание тот факт, что у 24 (47,1%) были проведены искусственные аборты, а у 19 (37,3%) отмечены постабортные и послеродовые травматические повреждения ШМ (табл. 6).

Таблица 6.

Особенности репродуктивного анамнеза у обследованных больных

Анамнез	n=51	%
Невынашивание	9	17,6
Бесплодие	6	11,8
Бесплодие 1	1	2
Бесплодие 2	5	9,8
Роды	33	64,7
1 роды	14	27,5
2 родов	9	17,6
3 и более родов	10	19,6
Искусственные аборты	24	47,1
1–2 аборта	13	25,5
3 и более абортов	11	21,6
Травматические повреждения ШМ (послеродовые, постабортные и др.)	19	37,3

При анализе клинических проявлений наиболее часто встречались жалобы на мено- и метроррагию (25 (49 %) больных (табл. 7).

Таблица 7.

Основные клинические симптомы

Симптом	n=51	%
Мено-, метроррагия	25	49
Патологические выделения из половых путей	14	27,5

Болевой синдром	7	13,7
Диспареуния	8	15,7
Нарушение менструального цикла	16	31,4

В процессе детального анализа частоты и структуры гинекологических заболеваний у исследуемых больных также было выявлено преобладание хронического цервицита у 26 (51%) пациенток. Кроме того, обращает на себя внимание наличие сочетанной патологии матки (аденомиоз, миома матки, гиперплазия эндометрия) у 40 (21,6%) женщин (табл. 8).

Таблица 8.

Основные сопутствующие гинекологические заболевания у пациенток

Гинекологические заболевания	n=51	%
Миома матки (без сочетания)	8	15,7
Аденомиоз (без сочетания)	7	13,7
Гиперпластический процесс эндометрия (без сочетания)	10	19,6
Сочетание миомы матки с аденомиозом и/или гиперпластическим процессом эндометрия	13	25,5
Хронический цервицит	26	51
Хронический сальпингоофорит	6	11,8
Киста яичника	5	9,8
Хронический эндометрит	11	21,6
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	3	5,9
Наружный эндометриоз	9	17,6
Фиброзно-кистозная болезнь	10	19,6

У 51 (100%) женщин выявлены те или иные заболевания, в том числе: и псевдоэрозии и эрозии шейки матки 34 (67%), экзоцервициты у 15 (26%), полип шейки матки у 2 (4%), простая и частично перекрытая эктопия у 3 (6%), цервициты, вызванные герпетической и грибковой инфекцией у 9 (17,6%), лейкоплакия у 2 (3,9%) женщин. Учитывая клинико-эхографический прогноз, женщины, у которых были выявлены значимые расхождения в диагностике отнесены в группе активного наблюдения у онкогинеколога. (Т. №9)

Таблица №9

Выявленная при кольпоскопии патология

№	Выявленная патология	Абс	%
1	Экзоцервициты	15	26%
2	Эндометриоз	7	13,7%
3	Псевдоэрозии и эрозии шейки матки	34	67%
4	Полип шейки матки	2	4%
5	Эктопия	3	6%
6	Герпетическая и грибковая инфекция	9	17,6%
7	Лейкоплакия	2	3,9%

Расширенная кольпоскопия. Метод расширенной кольпоскопии применяли для визуализации заболеваний шейки матки, характера патологического процесса и определения точной локализации. Производился осмотр слизистой влагалища, вульвы и эпителия шейки матки при увеличении микроскопом в 7-30 и более раз [59]. Данный метод позволяет выявить и конкретизировать изменения эпителиального покрова шейки матки, влагалища и вульвы, трактовка которых при обычном наблюдении затруднена, либо совсем невозможна [60].

Для кольпоскопического исследования нами использовался кольпоскоп Digital electronic colposcope SW-3303, производство компании Sanwe Science (China), с 7-15-30-кратным увеличением. Расширенная кольпоскопия проводилась всем пациенткам по общепринятой методике при осмотре кожных покровов и слизистых аногенитальной области для выявления мелких папиллом и кондилом. Слизистая шейки матки исследовалась вначале без проб и затем производилась проба Шиллера 0,5% раствором Люголя. Во время выполнения расширенной кольпоскопии намечались места для прицельного взятия соскобов и биопсии с патологических участков шейки матки для последующего морфологического исследования.

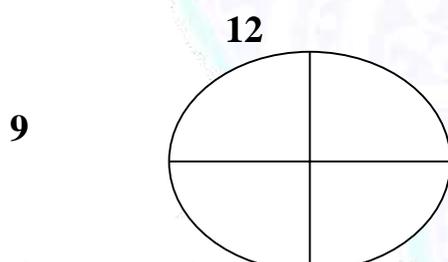


Рисунок 1. Графическое изображение локализации поражения согласно циферблату

Описание локализации поражения анатомически и по часам, схематически, введено для лучшей передачи информации о поражении между специалистами и для уменьшения ошибки при передаче данных (рис. 1).

Тёмно-коричневое, гомогенное окрашивание шейки матки и нормальная кольпоскопическая картина позволили отнести этих женщин к группе здоровых.

Нередко патологические изменения слизистой оболочки канала шейки матки обнаруживались при наличии гипертрофии, рубцов, деформаций влагалищной части шейки матки. Важно отметить, что у 12 (23,5%) женщин патологические изменения шейки матки выявлены без каких-либо жалоб и клинических признаков доказывает несомненную роль кольпоскопии доклинической диагностики заболеваний шейки матки.

Результаты эхографического исследования обследованных женщин вносились в специальную электронную базу данных. При записи кольпоскопических данных учитывали место выявленных изменений. Разделив шейку матки на 4 квадранта, все обнаруженные изменения указывали по часам циферблата (например, на 6 часах).

Учитывая клиничко-эхографический прогноз, женщины, у которых были выявлены значимые расхождения в диагностике отнесены в группе активного наблюдения у онкогинеколога.

Патологический процесс был представлен преимущественно незначительными симптомами воспаления $n = 41$ (80,4%), умеренное воспаление было у $n = 7$ (13,7%) пациенток, а выраженное только у $n=3$ (5,9%) пациенток. (Рис. 2).



Рис 2. Распределение пациенток (%) в зависимости выраженности клинической симптоматики

Таблица 10

Результат теста Фемофлор-16. Женщина Д.- 26 лет. репродуктивного

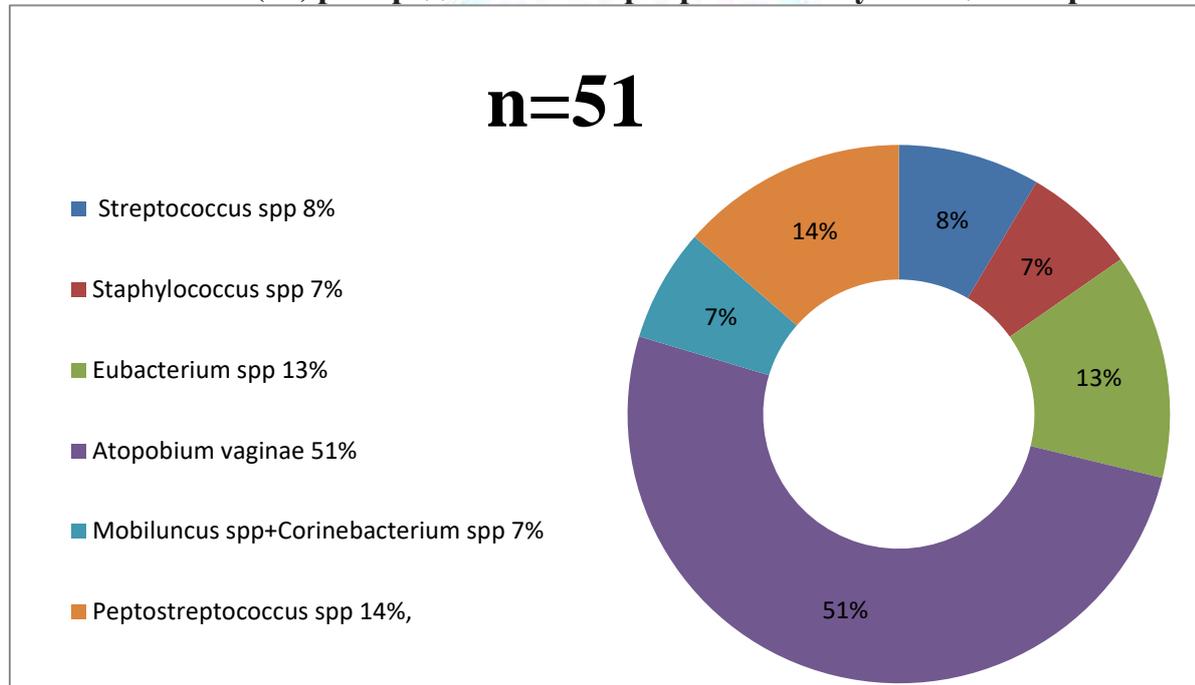
возраста.

Наименование исс-я	РЕЗУЛЬТАТЫ	
	Количественный	Относительный
Контроль взятия материала	$10^{5,4}$	
Общая бактериальная масса	$10^{6,4}$	
Нормофлора		
Lactobacillus spp	$10^{4,6}$	-1,8 (1,3-1,7%)
Факультативно-Анаэробные микроорганизмы		
Enterobacterium spp	$10^{3,2}$	-3,2 (<0,1%)
Streptococcus spp	$10^{6,4}$	0,0(79-100%)
Staphylococcus spp	$10^{4,1}$	-2,3(0,4-0,5%)
Облигатно-Анаэробные микроорганизмы		
Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp	$10^{5,1}$	-1,3(4-5%)
Eubacterium spp	$10^{3,5}$	-2,9(<0,1%)
Sneathia spp+Leptotrichia spp+Fusobacterium spp	Не выявлено	
Megasphaera spp+Veillonella spp+Dialister spp	$10^{3,4}$	-3,0(<0,1%)
Lachnobacterium spp+Clostridium spp	Не выявлено	
Mobiluncus spp+Corinebacterium spp	$10^{3,2}$	-3,2(<0,1%)
Peptostreptococcus spp	Не выявлено	
Atopobium vaginae	$10^{2,1}$	-4,3(<0,1%)
Дрожжеподобные грибы		
Candida spp	$10^{3,6}$	
Микоплазмы		
Mycoplasma hominis	$10^{2,5}$	
Ureplasma spp	$10^{2,2}$	
Патогенные микроорганизмы		
Mycoplasma genitalium	Не выявлено	

Заключение: Выраженный дисбиоз

У 51 женщин было выявлено: Streptococcus spp-8%, Staphylococcus spp-7%, Eubacterium spp-13%, Mobiluncus spp+Corinebacterium spp-4%, Peptostreptococcus spp-13%, Atopobium vaginae-51%, Micoplasma hominis-7%, Ureplasma spp-1%.

Рис.3 Частотное (%) распределение микроорганизмов у женщин возраста 20-59.



Выводы.

Таким образом, общая клиническая характеристика свидетельствует о высокой частоте среди обследованных пациенток хронического цервицита, наследственной отягощенности онкологическими заболеваниями, сочетанием миомы матки с аденомиозом и или гиперпластическим процессом эндометрия, травматических повреждений шейки матки (послеродовые, постабортные). Выявленные вышеуказанные факторы целесообразно проанализировать в сравнительном аспекте в группах больных с различной степенью тяжести патологического процесса шейки матки с детальным статистическим анализом.

Всем женщинам с отягощенным гинекологическим анамнезом, кольпоскопия рекомендуется для широкого внедрения в практику акушеров-гинекологов с целью комплексного проведения диагностических мероприятий. Ввиду применения в современных кольпоскопах цифровых видеосистем с программным обеспечением эффективность данного метода диагностики существенно повышается, что позволяет провести адекватное своевременное лечение.

Комплексное проведение диагностических мероприятий с включением кольпоскопии в поликлиниках, гинекологических стационарах, более углублённые исследования, осуществляемые в специализированных

онкологических учреждениях, является перспективным и целесообразным, так как позволяет повысить точность диагностики заболеваний шейки матки, провести адекватное своевременное лечение и обеспечить вторичную профилактику рака шейки матки.

Исследование «Фемофлор» дает возможность дифференцировать состояние микробиоценоза, верифицировать диагноз и назначить адекватную терапию и позволяет избежать сложностей, связанных с культивированием микроорганизмов в лабораторных условиях, поскольку в основе методики лежит процесс определения фрагментов генетического материала микроорганизмов, который позволяет определить степень выраженности дисбаланса, и может быть простым и удобным в применении.

Диагностика заболеваний шейки матки методом ПЦР-РВ с помощью теста «Фемофлор-16» является доступным, быстрым, эффективным, современным методом, позволяющим рано начать адекватную этиотропную терапию, контролировать её проведение с последующим восстановлением нормальной микрофлоры.

Учитывая многофакторный характер, а так же в связи с выше изложенными фактами и доступными материалами периодической печати, становится очевидным, что в настоящее время все больше изучение данной проблемы направленно на проблемы изучения генетических факторов с указанием на взаимосвязь полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла, участвующих в синтезе белков, липидов и нуклеиновых кислот с процессом развития и функционирования дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки.

Наиболее современной формой фолатов является левомефолат кальция (МЕТАФОЛИН) который по структуре идентичен естественному L-5-метилтетрагидрофолату-основной фолатной форме, содержащейся в пище и контрацептивных средств Ярина плюс, или Джес плюс, где у женщин именно с неоплазией, или с эрозией шейки матки не рекомендуется ношение ВМС.

Для профилактики заболеваний шейки матки необходимы своевременное лечение воспалительных процессов влагалища, шейки матки, матки и ее придатков; своевременная коррекция нарушений менструального цикла; рациональное ведение родов; предотвращение аборт; пропаганда культуры сексуальных отношений, использование современных методов контрацепции (Ярина плюс, Джес плюс) и, что особенно важно, своевременная и правильная тактика ведения больных с применением скринингового исследования.

Ярина® Плюс - низкодозированный монофазный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, состоящий из таблеток,

содержащих гормоны и кальция левомефолат, и таблеток, содержащих только кальция левомефолат. Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивных препаратов основан на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции, повышение вязкости секрета шейки матки и изменения в эндометрии. Джес® Плюс(425 мкг Метафолин) - низкодозированный монофазный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, состоящий из таблеток, содержащих гормоны и кальция левомефолат, и вспомогательных таблеток, содержащих только кальция левомефолат. Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивных препаратов (КОК) основан на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются подавление овуляции, повышение вязкости секрета шейки матки и изменения в эндометрии.

Также в витаминах Элевит 1 – триместр и антианемических препаратов Ферлатум- фол в котором содержится от 400- 800мг метафолин .

Он выпускается отдельно в таблетках, а также входит в состав поливитаминов, витаминно-минеральных комплексов, некоторых оральных контрацептивов, что особенно актуально для женщин, нуждающихся в контрацепции и предгравидарной подготовки. Таким образом, для профилактики заболеваний шейки матки необходимы своевременное лечение воспалительных процессов влагалища, шейки матки, матки и ее придатков; свое- временная коррекция нарушений менструального цикла; рациональное ведение родов; предотвращение аборт; пропаганда культуры сексуальных отношений, использование современных методов контрацепции(Ярина плюс, Джес плюс) и, что особенно важно, своевременная и правильная тактика ведения больных с применением скринингового исследования.

Литература

1. Akmalovna, I. G., & Ismatilloevna, O. N. (2019). Etiopathogenetic causes of infection of placental system mother placenta premature birth. *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*, 11(9), 126-137.
2. Ihtiyarova, G. A. (2013). Modern and differentiated approaches to the management of pregnant with a dead fetus. *International Journal of Applied and Fundamental Research*, (2), 191-191.
3. Ikhtiyarova, G. A. (2016). Differentiation of approaches to the management of pregnant women with antenatal fetal death. *News of Dermatology and Reproductive Health*, (1-2), 73-74.
4. Ikhtiyarova, G. A. (2018). Early diagnosis of complications of varicose veins in pregnant.

5. Ikhtiyarova, G. A. (2019). HORMONAL METHODS OF ABORTION IN WOMEN WITH ANTENATAL FETAL DEATH. *PROBLEMS AND SOLUTIONS OF ADVANCED SCIENTIFIC RESEARCH*, 1(1), 288-293.
6. Ikhtiyarova, G. A. (2022). A NEW VIEW ON THE PATHOLOGY OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME COMBINED WITH PRE-ECLAMPSIA OF PREGNANCY. *World Bulletin of Public Health*, 9, 84-87.
7. Ikhtiyarova, G. A. (2022). Assessment of Risk Factors for Intrauterine Fetal Malformations. *International Journal of Formal Education*, 1(4), 22-28.
8. Ikhtiyarova, G. A. (2022). EARLY PREGNANCY LOSS AFTER TREATMENT WITH ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES. *Asian journal of pharmaceutical and biological research*, 11(1).
9. Ikhtiyarova, G. A. (2022). OUTCOMES OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN PATIENTS WITH A HISTORY OF RELATED PREGNANCY MISSION. *Thematics Journal of Microbiology*, 6(1).
10. Ikhtiyarova, G. A. Diagnostics, treatment and obstetric tactics for fetal loss syndrome. *F: News of Dermatology and reproductive health*, (1.2016), S74-75.
11. Ikhtiyarova, G. A., & Aslanova, M. (2019). Zh., Dustova NK Microbiological changes in pregnant women with antenatal fetal death. *European journal of research*, (2), 102-109.
12. Ikhtiyarova, G. A., Karimova, G. K., & Navruzova, N. O. (2019). KhairullaevCh. K. Ultrasound diagnostics of diabetic fetopathy in pregnant women with metabolic syndrome on the background of diabetes mellitus. *Medicine and sports*2019,(3-4), 56-58.
13. Karimov, G. K., Ihtiyarova, G. A., & Navruzova, N. O. (2020). Screening diagnosis of gestational diabetes. *Sports and medicine*, 1(29), 220-222.
14. Karimova G. K., Navruzova N. O., Nurilloeva Sh N. An individual approach to the management of gestational diabetes //European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. – T. 7. – №. 2. – C. 6284-6291.
15. Khamdamova, M. T., Kenzhaeva, Z. O., & Navruzova, N. O. (2019). Modern aspects of diagnostics and treatment of premenstrual syndrome. *Новый день в медицине*, (3), 269-271
16. Khamdamova, M. T., Kenzhaeva, Z. O., Khamdomov, A. B., & Navruzova, N. O. (2019). Features of premenstrual syndrome in adolescents. *Problems of biology and medicine*, (3), 111.
17. Navruzova, N. O. (2022). Clinical and Laboratory Aspects in the Assessment of Neck Diseases Uterus. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 519-527.

- 18.Navruzova, N. O. (2022). Lechenie smeshannogo vulvaginita u jenshchin s vospalitelnyimi zabolevaniyami sheyki matki va polovoyh organlar. *Mejdunarodnyy jurnal sistem zdavooxraneniya va meditsinskix nauk*, 1(4), 323-330.
- 19.Navruzova, N. O. (2022). Treatment of mixed vulvaginitis in women with inflammatory diseases of the cervical and genital. *International journal of health systems and medical sciences*, 1(4), 323-330.
- 20.Navruzova, N. O. (2023). Methods for diagnosing diseases of the uterine cervix. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(6), 1374-1386.
- 21.Navruzova, N. O. (2023). Treatment of Different Vulvaginitis in Women with Cervical and Genital Inflammatory Diseases. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(6), 1387-1396.
- 22.Navruzova, N. O. (2024). Methods Of Diagnostics of Precancer Diseases of The Cervic Associated with Papillomavirus. *Western European Journal of Modern Experiments and Scientific Methods*, 2(1), 126-134.
- 23.Navruzova, N. O., & Kurbanova, Z. S. (2022). Modern diagnostic methods for early ddedetection of cervical diseases. *Eurasian Journal of Media and Communications*, 8, 23-29.
- 24.Navruzova, N. O., Ikhtiyarova, G. A., & Karimova, G. K. (2020). Colposcoria as a diagnostic method for early detection of cervical diseases. *Problems of Biology and Medicine*, (1.1), 117(18), 2181-1601.
- 25.Navruzova, N. O., Ikhtiyarova, G. A., & Matrizayeva, G. D. (2021). Modern aspects of diagnosis and treatment of precancerous diseases of the cervix. *Journal of Natural Remedies*, 22(1 (2)), 65-72.
- 26.Navruzova, N. O., Ixtiyarova, G. A., & Karimova, G. K. (2020). Kolposkopiya qanday diagnosticheskiy metod rannego vvyavleniya zabolevaniy sheyki matki. *Voprosy biologii i meditsiny*, 1(117), 313-314.
- 27.Navruzova, N. O., Ixtiyarova, G. A., & Matrizaeva, G. D. (2021). Sovremennye aspekty diagnostikasi va lecheniya predrakovyh zabolevaniy sheyki matki. *Jurnal prirodnyx sredstv pravovoy zashchity*, 65-72.
- 28.Navruzova, N. O., Ixtiyarova, G. A., Karimova, G. K., Navruzova, U. O., & Shukurov, I. B. (2019). Amanova XI _ Sovremennye metody diagnostiki dlya rannego vvyavleniya zabolevaniy sheyki matki. *Vrach axborotnomasi*, 4, 77-82.
- 29.Navruzova, N. O., Karshiyeva, E. E., Ikhtiyarova, G. A., Hikmatova, N. I., Olimova, N. I., & Muminova, N. K. (2021). Clinical and laboratory markers forecasting of cervical diseases and its prevention. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 13098-13110.
- 30.NAVRUZOVA, N., & NAVRUZOVA, U. NEW DAY IN MEDICINE. *NEW DAY IN MEDICINE Учредители: Бухарский государственный медицинский институт, ООО "Новый день в медицине"*, (2), 136-140.

31. Navruzova, N., Ikhtiyarova, G., & Navruzova, O. (2022). Retrospective analysis of gynecological and somatic anamnesis of cervical background and precancerous diseases. *Scientific progress» scientific journal issn*, 2181-1601.
32. Ихтиярова, Г. А., Каримова, Г. К., Наврузова, Н. О., & Хайруллаев, Ч. К. (2019). Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии у беременных с метаболическим синдромом на фоне сахарного диабета. *Тиббиёт ва спорт*, (3-4), 56-58.
33. Ихтиярова, Г. А., Наврузова, Н. О., & Муминова, Н. Х. (2022). Бачадон бўйни рак олди касалликлари дифференциал диагностикасини такомиллаштириш усули. *Евразийский журнал медицинских и естественных наук*, 2(8), 4-17.
34. Каримова, Г. К., Ихтиярова, Г. А., & Наврузова, Н. О. (2020). Скрининг диагностика гестационного диабета. *Новый день в медицине*, (1), 220-222.
35. Каримова, Г. К., Наврузова, Н. О., & Нуриллоева, Ш. Н. (2020). Индивидуальный подход к ведению гестационного диабета. *Европейский журнал молекулярной и клинической медицины*, 7(2), 6284-6291.
36. НАВРУЗОВА Н., НАВРУЗОВА Ю. НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ. *НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ Учредители: Бухарский государственный медицинский институт, ООО "Новый день в медицине"*, (2), 136-140.
37. Наврузова, Н. (2018). Бачадон бўйни касалликларини ташхислаш ва даволашнинг замонавий масалалари.
38. Наврузова, Н. О. (2022). Бачадон бўйни патологиясини клиник-лаборатория маркерларини башоратлаш ва унинг профилактикаси. *Barqarorlik va yetakchi tadqiqotlar onlayn ilmiy jurnali*, 2(8), 89-99.
39. Наврузова, Н. О. (2022). Оценка Эффективности Современных Диагностических Подходов К Проблеме Доброкачественной Патологии Шейки Матки У Женщин. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 528-542.
40. Наврузова, Н. О. (2022). Диагностика заболеваний шейки матки в современном гинекологии. *Barqarorlik va yetakchi tadqiqotlar onlayn ilmiy jurnali*, 2(9), 63-77.
41. Наврузова, Н. О. (2022). Лечение смешанного вульвагинита у женщин с воспалительными заболеваниями шейки матки и половых органов. *Международный журнал систем здравоохранения и медицинских наук*, 1(4), 323-330.
42. Наврузова, Н. О. (2022). Современные Возможности Диагностики И Лечения Предраковых Заболеваний Шейки Матки (Обзор Литературы). *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 543-550.

- 43.Наврүзова, Н. О. (2023). Бачадон Бўйни Патологиясининг Ретроспектив Килиник Ва Лаборатор Кўрсаткичлари. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIIY JURNALI*, 2(4), 34-40.
- 44.Наврүзова, Н. О. (2023). Бухоро Вилюятида Яшовчи Бачадон Бўйни Патологияси Билан Хастланган Аёлларнинг Ретроспектив Таҳлили. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIIY JURNALI*, 2(4), 24-33.
- 45.Наврүзова, Н. О. (2023). КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ И ЕЁ ПРОФИЛАКТИКА. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIIY JURNALI*, 2(11), 206-220.
- 46.Наврүзова, Н. О., & Гулчехра, А. (2021). Ихтиярова и Гульнора Дж. Матризаева.«Современные аспекты диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки шейки матки». *Журнал природных средств правовой защиты*, 22(2), 65-72.
- 47.Наврүзова, Н. О., & Курбанова, З. С. (2022). Современные методы диагностики для раннего выявления заболеваний шейки матки. *Евразийский журнал СМИ и коммуникаций*, 8, 23-29.
- 48.Наврүзова, Н. О., Ихтиярова Г. А. (2022). Бухоро вилюятида яшовчи бачадон бўйни патологияси билан хастланган аёлларнинг ретроспектив таҳлили. *Амалий ва тиббийот фанлари илмий журналы* , 1 (6), 193-202.
- 49.Наврүзова, Н. О., Ихтиярова, Г. А., & Каримова, Г. К. (2020). Кольпоскопия как диагностический метод для раннего выявления заболеваний шейки матки. *Проблемы биологии и медицины*, 1(117), 313-314.
- 50.Наврүзова, Н. О., Ихтиярова, Г. А., & Матризаева, Г. Д. (2021). Современные аспекты диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки шейки матки. *Журнал природных средств правовой защиты*, 10, 65-72.
- 51.Наврүзова, Н. О., Каримова, Г. К., & Ихтиярова, Г. А. (2020). Современные подходы к диагностике патологии шейки матки. *Тиббиёт ва спорт*,(1), 74-77.
- 52.Наврүзова, Н. О., Каршиева, Е. Е., Ихтиярова, Г. А., Хикматова, Н. И., Олимова, Н. И., & Муминова, Н. Х. (2021). Клинические и лабораторные маркеры прогнозирования заболеваний шейки матки и их профилактика. *Анналы Румынского общества клеточной биологии*, 13098-131.
- 53.Наврүзова, Н. О., Каршиева, Э. Е., Каттаходжаева, М. К., & Ихтиярова, Г. А. (2022). Методы диагностики заболеваний шейки матки. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 27(1), 20-28.
- 54.Наврүзова, Н. О., Каршиева, Э. Э., Ихтиярова, Г. А., Хикматова, Н. И., Олимова, Н. И., & Муминова, Н. К. (2021). Клинико-лабораторные маркеры

- прогнозирования заболеваний шейки шейки и его профилактика. *Анналы Румынского общества клеточной биологии*, 13098-13110.
- 55.Наврүзова, Н. О. (2022). Бачадон представляет собой ретроспективную патологию в лабораторных исследованиях. *Амалий ва тиббийот фанлари илмий журналы*, 1 (5), 68-73.
- 56.Наврүзова, Н., Ихтиярова, Г., & Наврүзова, О. Ретроспективный анализ гинекологического и соматического анамнеза шейного отдела шейки матки и предраковых заболеваний. *Научный прогресс» Научный журнал ISSN*, 2181-1601.
- 57.Наврүзова, Н., Ихтиярова, Г., & Наврүзова, Ў. (2020). Бачадон бўйни фон ва рак олди касалликларининг гинекологик ва соматик анамнезининг ретроспектив таҳлили. *Scientific progress*, 1(2), 25-32.
- 58.Наврүзова, Н., Ихтиярова, Г., Наврүзова, У., Каримова, Г., Шукуров, И., & Аманова, Х. (2019). Современные диагностические методы для раннего выявления заболеваний шейки матки. *Журнал вестник врача*, 1(4), 78-83.
- 59.Наврүзова, Н.О. (2023). Лечение различных вульвагинитов у женщин с воспалительными заболеваниями шейки матки и половых органов. *Среднеазиатский журнал медицинских и естественных наук*, 4 (6), 1387-1396.
- 60.О., НН (2022). Клинико-лабораторные аспекты оценки заболеваний шейки матки. *Центральноазиатский журнал медицинских и естественных наук*, 3 (6), 519-527. <https://doi.org/10.17605/cajmns.v3i6.1239>
- 61.Хамдамова, М. Т., Кенжаева, З. О., Хамдомов, А. Б., & Наврүзова, Н. О. (2019). Особенности предменструального синдрома у подростков. *Проблемы биологии и медицины*, 3(111), 130-132.