

ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-  
კვლევითი ინტიტუტი  
სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის რეპროდუქტოლოგიის  
კათედრა

თოფურია მარიაში

ადამიანის პაპილომავირუსით გამოწვეული ცვლილებები  
კონდილომებისა და საშვილოსნოს ყელის ნეოპლაზიის პათოგენეზში

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის  
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად  
წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

(14.00.50 – რეპროდუქტოლოგია)

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:  
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი ნ. მაისურაძე.

თბილისი

2006

## შინაარსი

შინაარსი.

შესავალი.

პრობლემის აქტუალობა.

1. ლიტერატურის მიმოხილვა.
2. კვლევის მასალა და მეთოდები.
3. საკუთარი გამოკვლევის შედეგები.
4. მიღებული შედეგების განხილვა.

დასკვნები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

გამოყენებული ლიტერატურა.

## შესავალი

### პრობლემის აქტუალობა

სქესობრივი გზით გადამდებ დაავადებებს შორის ფართოდ არის გავრცელებული სასქესო ორგანოების პაპილომავირუსული ინფექცია, რომელიც რეპროდუქციულ ჯანმრთელობაზე მნიშვნელოვანი შედეგებით აისახება. აღნიშნული პათოლოგიის გამომწვევს წარმოადგენს ადამიანის პაპილომავირუსი (HPV). პრობლემის აქტუალობა განპირობებულია სამი ძირითადი მომენტით: პირველ რიგში, ძალზედ მაღალია ინფექციის გავრცელების სიხშირე, მსოფლიოში ბოლო ათწლეულის მანძილზე ინფიცირებულთა რიცხვი 10-ჯერ და მეტად გაიზარდა (13, 74, 160, 186). უნდა აღინიშნოს, რომ HPV-ინფექცია ყველაზე ხშირად გვხვდება 20-30 წლის ასაკობრივ ჯგუფში, ე.ი. ავადობის პიკი მოდის ქალთა რეპროდუქციული ფუნქციის აყვავებისა და მაღალი სქესობრივი აქტივობის პერიოდზე (2, 4, 8, 173); მეორეს მხრივ, HPV - ინფექციის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა საკმაოდ რთულია. ქალთა 15%-ზე მეტი, რომელთაც არა აქვთ HPV-ინფექციის სიმპტომები, წარმოადგენს HPV-ის მტარებელს და ინფექციის გადაცემის უნებლიე წყაროს (16, 101). განსაკუთრებულ სირთულეს წარმოადგენს HPV - ინფექციის ლატენტური ფორმის გამოვლინება – დიაგნოსტიკა, რადგან ამ შემთხვევაში ვირუსის არსებობა ინფიცირებულ ქსოვილში არ იწვევს მორფოლოგიურ ცვლილებებს და დაავადება არც კლინიკურად გამოვლინდება (40, 75, 79). გარკვეულ სირთულეს წარმოადგენს HPV-ინფექციის მკურნალობაც,

რადგან იგი მოითხოვს როგორც მიკრო-, ისე მაკროორგანიზმისადმი კომპლექსურ მიდგომას. გენიტალური ჰაპილომაავირუსული ინფექციის მკურნალობის მრავალი მეთოდის არსებობის მიუხედავად, რეციდივების სიხშირე კვლავ მაღალია და მკურნალობის არცერთი მეთოდი არ წარმოადგენს სავსებით ეფექტურს (5, 9). ნამკურნალებ პაციენტებზე აუცილებელია შემდგომი ხანგრძლივი დაკვირვება, რადგან დამტკიცებულია, რომ მკურნალობის შემდგომ არ გამოირიცხება ავთვისებიანი დაავადების განვითარების საშიშროება (7, 15, 18, 133). გარდა ამისა, გამოკვლევა და მკურნალობა აუცილებელია ჩაუტარდეს ორივე სქესობრივ პარტნიორს (19, 28, 52, 147).

და ბოლოს, HPV განიხილება, როგორც საშვილოსნოს ყელის ბრტყელუჯრედოვანი კიბოს პათოგენუზის ეტიოლოგიური ფაქტორი (7, 15, 18, 40, 53, 172). მსოფლიოში ქალთა ავთვისებიან წარმონაქმნთა შორის საშვილოსნოს ყელის კიბო მეორე ადგილზეა ძუძუს კიბოს შემდეგ(186). ევროპულ ქვეყნებში გავრცელებულ სიმსივნეთა შორის საშვილოსნოს ყელის კიბოს უჭირავს მეხუთე ადგილი იქ ჩატარებული ეფექტური სკრინინგული პროგრამების მიუხედავად (13, 74, 109, 128, 137).

HPV-ის მაღალი კონტაგიოზურობა, გენიტალიების ვირუსული დაზიანების უწყვეტი ზრდა და HPV-ის სხვადასხვა სეროტიპის ონკოგენური პოტენციალი ქმნის სასქესო სფეროს სამიზნე ორგანოებში ვირუსის არსებობის ადრეული გამოვლინების აუცილებლობას, საშვილოსნოს ყელის კიბოსა და HPV-ინფექციით ავადობის სიხშირის დაქვეითების მიზნით.

ამგვარად, გენიტალური პაპილომავირუსული ინფექციის დიაგნოსტიკური მეთოდების ფართოდ დაწერვას შეუძლია საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიების და შესაძლო მომდევნო ნეოპლაზიების – საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ეფექტურობის გაზრდა (13, 141, 145, 150). ამდენად, საშვილოსნოს ყელის დაზიანებების და HPV-ინფექციის ადრეული გამოვლინების დიაგნოსტიკის კომპლექსური მეთოდების შემუშავება აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს მედიცინისათვის.

დღეისათვის მთელს მსოფლიოში დიდი ყურადღება ექცევა ამა თუ იმ ქვეყანაში სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციების (სგგი-ის) სტრუქტურის შესწავლას, კერძოდ, HPV-ის ინფექციის სიხშირისა და გავრცელების დადგენას რაციონალური სადიაგნოსტიკო და სკრინინგ-პროგრამების შედგენის თვალსაზრისით (13, 74, 128, 141, 150, 186).

ბოლო ხანებში სგგი-ის და მათ შორის პაპილომავირუსული ინფექციის გამოვლენის მიზნით კვლევის ახალი, მათ შორის მოლეკულურ-ბიოლოგიური მეთოდების (პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია, ლიგაზური ჯაჭვური რეაქცია, Hybrid capture) დაწერვამ დღის წესრიგში დააყენა არსებული მეთოდების (ინსტრუმენტულ-ენდოსკოპიური, ციტოლოგიური, ჰისტოლოგიური, იმუნოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური და სხვა) დიაგნოსტიკური ღირებულების და მათი ადეკვატური გამოყენების სისტემების შექმნის აუცილებლობა. HPV-ის ინფექციის კლინიკური მიმდინარეობისა და დაზიანების ხარისხის გათვალისწინებით განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს თითოეულ კონკრეტულ შემთხვევაში დიაგნოსტიკის მეთოდების

მაღალინფორმაციულობის გამოვლინება, რომელიც საფუძვლად ედება მკურნალობის შემდგომ სტრატეგიას.

საქართველოში არ არსებობს პაპილომავირუსული ინფექციის სიხშირის შესახებ მაღალი სანდოობის მონაცემები გამოკვლევის არსებული მეთოდების გამოყენებით.

ზემოთთქმულიდან გამომდინარე აქტუალურია რეპროდუქციული ასაკის ქალებში პაპილომავირუსული ინფექციის დიაგნოსტიკური მეთოდების გამოყენებით საშვილოსნოს ყელში, საშოს კედლებში და გარეთა სასქესო ორგანოებში დაზიანების სხვადასხვა ხარისხის გამოვლენა.

*ყოველივე ზემოთთქმულიდან გამომდინარე, შრომის მიზანს წარმოადგენდა:*

აღმავალი ინფექციით გამოწვეული საშოს კედლებისა და საშვილოსნოს ყელის კონდილომატოზის პათოგენეზურად დასაბუთებული დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების შემუშავება შემდგომი რაციონალური სამკურნალო ტაქტიკის განსაზღვრისათვის.

*მიზნის მისაღწევად დასახული იყო შემდეგი ამოცანები:*

1. რეპროდუქციული ასაკის ქალებში სასქესო ორგანოების კონდილომატოზის შემთხვევათა სიხშირის შესწავლა და გამოკვლეული კონტინგენტის კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური, მედიკო-სოციალური თავისებურებების და ძირითადი რისკ-ფაქტორების გამოვლენა, კლინიკური გამოვლინებების ანალიზი.

2. HPV-ინფექციის გამოვლენის სხვადასხვა მეთოდის დიაგნოსტიკური ღირებულებების განსაზღვრა, მათი შედარებითი ანალიზი და კლინიკური პრაქტიკისათვის ყველაზე მეტად მისაღები მეთოდის შერჩევა.

3. საშოს კედლებისა და საშვილოსნოს ყელის კონდილომატოზის მქონე ქალებში ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის ხარისხებისა და მათი გავრცელების განსაზღვრა და იმ პირობების გამოვლენა, რომლის დროსაც ვითარდება შედარებით მძიმე დაზიანება.

4. საშოს კედლებისა და საშვილოსნოს ყელის კონდილომატოზის თანმხლები სქესობრივი გზით გადამცემ ინფექციურ აგენტთა ასოციაციების სიხშირისა და სტრუქტურის განსაზღვრა.

5. HPV-ინფექციის არსებობისას საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში ჟანგვითი პროცესების განსაზღვრა, კერძოდ, თავისუფალი NO-ს, ჟანგბადის (სუპეროქსიდრადიკალები,  $O_2^-$ ) და ლიპიდების (პეროქსიდრადიკალების  $LOO^-$ ) რეაქტიული ფორმების განსაზღვრა კონდილომატოზის პირობებში.

## ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

1. პირველად საქართველოში დადგენილი იქნა საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიებს შორის პაპილომავირუსული ინფექციით გამოწვეული კონდილომატოზის გავრცელება.

2. საქართველოში პირველადაა ჩატარებული კონდილომატოზის ანალიზი მისი კლინიკო-ეპიდემიოლოგიური და მორფოლოგიური თავისებურებების გათვალისწინებით.

3. ნაჩვენებია, რომ პაპილომავირუსული ინფექცია არსებით როლს თამაშობს საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების განვითარებაში, რომელიც გამოვლინდება მწვავე და ქრონიკული ცერვიციტით, ფსევდოეროზიით, ლეიკოპლაკიით და დისპლაზიის სხვადასხვა ხარისხით.

4. გამოვლენილია ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის სიხშირე, გავრცელება და გამოხატვის ხარისხი საშვილოსნოს ყელის სხვადასხვა პათოლოგიების დროს. ნაჩვენებია, რომ დისპლაზიური ცვლილებები უფრო გამოხატულია საშვილოსნოს ყელზე ბრტყელი კანდილომის არსებობისას.

5. გენიტალური კონდილომატოზის (წვეტიანი და ბრტყელი) არსებობისას, რომელიც გამოწვეულია HPV-ით, ნაშრომში პირველადაა შესწავლილი და დადგენილი აზოტისა და ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთების და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ცვლილებების მნიშვნელობა აღნიშნულ პათოლოგიებში.

## ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

1. კოლპოსკოპიური, ციტოლოგიური და ჰისტოლოგიური გამოკვლევების საფუძველზე განსაზღვრულია პათოგენურად დასაბუთებული მორფოლოგიური დიაგნოსტიკის სარწმუნო კრიტერიუმები, რომლებიც შეიძლება გამოყენებული იქნეს პათოლოგანატომებისა და ციტოლოგების პრაქტიკულ მუშაობაში.



2. კონდილომატოზის დროს გამოვლენილი საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების მორფოლოგიური თავისებურებანი გათვალისწინებული უნდა იყოს კლინიცისტების მიერ მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევასა, მისი ეფექტურობის განსაზღვრისთვის და დინამიკური მეთვალყურეობისთვის.

3. კონდილომატოზის არსებობისას საშოსა და საშვილოსნოს ყელის ლორწოვანში მიმდინარეობს ჟანგვითი პროცესების და აზოტის ოქსიდის მეტაბოლიზმის დარღვევები, რომელთა კორექცია გასათვალისწინებელია მკურნალობის შედეგის მისაღწევად.

## დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები

1. საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების დიაგნოსტიკის ციტოლოგიური და ჰისტოლოგიური კრიტერიუმები.
2. პაპილომავირუსული ინფექციის კლინიკური და სუბკლინიკური ფორმების – მახვილწვეტიანი და ბრტყელი კანდილომის მორფოლოგიური თავისებურებანი.
3. საშოსა და საშვილოსნოს ყელზე კონდილომატოზის არსებობისას საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების – ცერვიციტის, ჭეშმარიტი და ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზიის, ლეიკოპლაკიის, დისპლაზიის მორფოლოგიური თავისებურებანი.
4. HPV-ით გამოწვეული გენიტალური კონდილომატოზის დროს ჟანგვითი პროცესების დარღვევის მოლეკულური და სუბუჯრედული მექანიზმები: ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევა მიტოქონდრიების და მიკროსომების სუნთქვით ჯაჭვში, ჟანგბადის თავისუფალი ფორმების გენერატორების და სუპეროქსიდრადიკალების წარმოქმნა, ანტიოქსიდაციური ფერმენტების აქტივობის ცვლილება.
5. აღნიშნული პროცესების გამო ღრმავდება ეპითელიოციტების დესტრუქცია, ზიანდება უჯრედის მემბრანები, ნუკლეინმჟავები, ცილები. ჟანგბადის რეაქტიულმა ფორმებმა ციტოსტატიკური და მუტაგენური მოქმედების გზით შეიძლება მოახდინოს უჯრედის ჰისტომორფოლოგიური ცვლილებების გენერალიზება მალიგნიზაციისაკენ.

## ნაშრომის აპრობაცია

დისერტაციის განხილვა შედგა 2006 წლის 25 მაისს ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის განყოფილებათაშორისო გაფართოებულ სხდომაზე. დისერტაციის მასალები მოხსენებულ იქნა მედიკოსთა XX საიუბილეო საერთაშორისო სკოლა-კონფერენციაზე «კლინიკური და ექსპერიმენტული მედიცინა» (ქ. ქობულეთი, 2006).

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომი:

1. Окислительные процессы в слизистой ткани влагалища и шейки матки при папилломавирусной инфекции. Georgian Medical News, 2005, №3 (120) стр. 30-33. (Соавт. Маисурадзе Н.З., Саникидзе Т.В., Мусеридзе Н.Г.).
2. Корреляционные особенности CIN и AGUS повреждений шейки матки папилломавирусом. Экспериментальная и клиническая медицина, 2005, №5 (24). стр. 36-38. (Соавт. Маисурадзе Н.З., Мусеридзе Н.Г.).
3. ადამიანის პაპილომავირუსი და საშვილოსნოს ყელის ნეოპლაზიური პროცესები. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა, 2006, №3 (28). გვ. 53-55. (თანაავტ. ნ. მაისურაძე).

## გამოკვლევის შედეგების პრაქტიკაში დანერგვა

შრომის შედეგები დანერგილია ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში, რეპროდუქტოლოგიურ კაბინეტებში.

## დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის ბაზაზე (დირექტორი, პროფესორი ა. ხომასურიძე). დისერტაცია შედგება შემდეგი ნაწილებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, მასალა და გამოკვლევის მეთოდები, საკუთარი გამოკვლევის შედეგები და მათი განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები, გამოყენებული ლიტერატურის სია. ნაშრომი მოიცავს 165 ნაბეჭდ გვერდს, ილუსტრირებულია 25 ცხრილით, 16 დიაგრამით, 9 სურათით, სამეცნიერო ლიტერატურის სია მოიცავს 197 წყაროს.

## 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

**HPV-ინფექციის ეპიდემიოლოგიური ასპექტი.** უკანასკნელი ათწლეულის მანძილზე მსოფლიოში HPV-ით ინფიცირებულთა რიცხვი 10-ჯერ და მეტად გაიზარდა (13, 74, 160, 186). ჯანმრთელობის დაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, ევროპასა და ჩრდილოეთ ამერიკის ქვეყნებში პაციენტთა რიცხვი 10-20 მილიონს უახლოვდება, ამასთან ამ ქვეყნებში ყოველწლიურად რეგისტრირდება 500 ათასზე მეტი კვლავ ინფიცირებული პაციენტი. რუსეთში ინფიცირებულთა რიცხვი 2-3 მილიონს შეადგენს, საქართველოში ასეთი მონაცემები არ არსებობს.

HPV-ინფექციის რეციდივები აღინიშნება პაციენტთა 40-50%-ში, ეს ფაქტი არსებითად ზრდის პაციენტთა განმეორებით მომართვას სამკურნალო დაწესებულებაში. ალფრედ ფურნიეს ინსტიტუტის პროფესორ ჟ.კ. კულეს შრომაში ნაჩვენებია, რომ HPV-ინფექციის ონკოგენური სუბტიპები აღინიშნება 30 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში 15%-ში, 30-50 წლის ასაკობრივ ჯგუფში მცირდება 3%-მდე და 50 წლის ზევით კი – 2%-მდე. ქალები, რომლებშიც HPV დიდხანს პერსისტირებს საშვილოსნოს ყელში, იმყოფებიან კიბოს განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ (65-ჯერ მეტად) (4, 15, 85, 152).

ვირუსის გამრავლება ხდება მხოლოდ მასპინძელ უჯრედში. ვირუსის ჩანერგვის შემდეგ HPV-ის სხვადასხვა გენის ექსპრესიის გამო ხდება უჯრედების პროლიფერაცია, მაგრამ მხოლოდ ვირუსის ნაწილაკების პროდუქციის გარეშე, რადგან ეპითელიუმის

პროლიფერირებად უჯრედებს არ შეუძლიათ შეინარჩუნონ ვირუსის სრული სისიცოცხლო ციკლი. HPV-ის რეპლიკაცია მიმდინარეობს მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის ზედაპირულ მაღალდიფერენცირებულ უჯრედებში (4, 90, 101). ამიტომ ქსოვილების დიფერენცირების ხარისხის შემცირებით მცირდება ვირუსის პროდუქციაც (31). ასე რომ, მაღალდიფერენცირებული კიბოს უჯრედებში HPV გვხვდება 59%-ში, საშუალო დიფერენციაციის კიბოს დროს – 18%-ში, დაბალდიფერენცირებული კიბოს დროს კი – მხოლოდ 11%-ში (7, 15, 18, 146).

**ადამიანის პაპილომავირუსის ზოგადი დახასიათება და პათოგენეზი.** ადამიანის პაპილომავირუსი (Human papillomavirus) HPV-მიეკუთვნება პაპილომავირუსის (Papillomavirus) სახეობას და Papovaviridae-ს ოჯახის ქვეჯგუფს (41, 43). ისინი ფართოდ არიან გავრცელებული და წარმოადგენენ ეპითელიოტროპულ ვირუსებს. J. Melnick (1964) HPV-ს განიხილავს, როგორც ნელა გამრავლებად სიმსივნის წარმომქმნელ აგენტს და მიაკუთვნებს „პაპოვა“-ს ჯგუფის ვირუსებს. HPV წარმოადგენს 45-55 ნმ დიამეტრის იკოსაედრს (ოცკუთხა), არ გააჩნია გარსი და მრავლდება ბრტყელი ეპითელის უჯრედთა ბირთვებში (4, 7, 88, 93, 152). ვირუსით გამოწვეული ონკოგენეზის ძირითად ეტაპს წარმოადგენს ვირუსის დნმ-ის ინტეგრაცია მასპინძელი უჯრედის გენომში, დეტერმინაცია, უჯრედის მემბრანაში ცილების შეღწევა, რის შედეგადაც უჯრედი კარგავს კონტაქტური ინჰიბირების შესაძლებლობას. ამ პროცესის რეზულტატს წარმოადგენს ის, რომ ტრანსფორმირებული უჯრედები იზრდებიან ყოველგვარი შეზღუდვის გარეშე და კარგავენ იმ სიგნალების გაგზავნის

შესაძლებლობას, რომლებიც იწვევენ კონტაქტურ ინჰიბირებას. დაზიანებულ უჯრედებში ვირუსის გენომი შეიძლება არსებობდეს ორი ფორმით: ეპისომალური (ქრომოსომის გარეთ) და უჯრედის გენომში ინტეგრირებული. კეთილთვისებიანი სიმსივნის და ზოგიერთი ავთვისებიანი წარმონაქმნისთვის დამახასიათებელია ეპისომალური ფორმა, ხოლო კარცინომისთვის – კიბოს უჯრედის გენომში ინტეგრაცია (31, 46, 98, 120).

HPV-ის გენომი წარმოდგენილია 8000 წყვილი ნუკლეოტიდის შემცველი ცირკულარული დნმ-ით. ფუნქციურად გენომი იყოფა 2 ძირითად ფრაგმენტად: ადრეული (E) და გვიანი (L). ზოგიერთი „ადრეული“ უბანი აუცილებელია რეპლიკაციისთვის (E1), ტრანსკრიპციისათვის (E2) და ტრანსფორმაციისათვის (E5, E6, E7), „გვიანი“ უბანი აკოდირებს კაპსიდურ ცილებს (L1, L2) (46, 98, 107, 124, 158). რეგულატორული უბანი შეიცავს რეპლიკაციის დასაწყისის უბანს და ტრანსკრიპციისა და რეპლიკაციის კონტროლის მრავალ ელემენტს. E4-ის გენის პროდუქტს შეუძლია კერატინოციტების უჯრედშიგა სტრუქტურის დესტაბილიზაცია გამოიწვიოს, რომელიც ალბათ აუცილებელია ვირუსის ნაწილაკების ეფექტური გამოთავისუფლებისათვის (31). HPV-ის გენომის E3 და E8 ფრაგმენტების ფუნქცია უცნობია. დადგენილია, რომ HPV 16 და 18 ონკოგენური ტიპების E6 და E7 აკოდირებს ძირითად ტრანსფორმირებად ცილებს (107, 158). როდესაც HPV 16 და 18-ის გენომი ინტეგრირდება მასპინძელ უჯრედში, E1/E2 უბნები ერთმანეთს სცილდებიან. E2 გენით E6-ის და E7-ის გენის პრომოტორების რეგულაცია ირღვევა, რაც იწვევს E6 და E7 ტრანსფორმირებადი გენების

ჭარბ ექსპრესიას (31). Munger-მა და სხვებმა თავის გამოკვლევებში აჩვენეს, რომ ტრანსფორმაციისათვის აუცილებელია E6 და E7-ის ექსპრესია (133).

HPV იწვევს ბოცვრებში შოუპის პაპილომას, მსხვილფეხა რქოსან პირუტყვში – კანის ფიბროპაპილომას და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ლორწოვან გარსში პაპილომების წარმოქმნას (90, 101). ცხოველებში პაპილომაავირუსების ონკოგენობა ხშირად რეალიზდება სხვა ფიზიკური და ქიმიური აგენტების ერთობლივი მოქმედების შედეგად, რომლებიც კოკანცეროგენის როლს ასრულებენ.

პაპილომაავირუსსა და ადამიანის სიმსივნურ პათოლოგიებს შორის კავშირის პრობლემა დღეისათვის ონკოვირუსოლოგიის ერთ-ერთ ყველაზე აქტუალურ თემას წარმოადგენს (133, 152). HPV სპეციფიკურია გარკვეული სახეობისა და ქსოვილების მიმართ (144, 159). ტრადიციული ორგანო-სამიზნეების გარდა, როგორცაა კანის საფარველი, ზედა სასუნთქი გზებისა და ანოგენიტალური ტრაქტის ლორწოვანი გარსი, HPV ლოკალიზებულია თვალის კონიუნქტივაში, პირის ღრუს, საყლაპავის, ხორხის, ბრონქების, ფილტვების, სწორი ნაწლავის ლორწოვანში (41, 43). HPV ძირითადად აზიანებს კანის ზედაპირულ ეპითელიუმს და ლორწოვანს. HPV-ის ეპითელიოტროპულობა განაპირობებს მის გავრცელებას და კონტაგიოზურობას, თუმცა ვირუსის სხვადასხვა ტიპი იწვევს კანის და პირის ღრუს, კონიუნქტივის, საყლაპავის, ბრონქების, სწორი ნაწლავის, სასქესო ორგანოების ლორწოვანში სხვადასხვაგვარ დაზიანებას (88, 93, 144). პოპულაციაში HPV-ით ინფიცირებულთა რიცხვი საკმაოდ დიდია და საშუალოდ 20-60%-ს შეადგენს, უმრავლეს შემთხვევაში ვირუსი



გადაეცემა კანის მიკროტრავმით, კონტაქტურად, სქესობრივი კონტაქტის დროს და პერინატალურად (2, 4, 11, 177). HPV-ის ფართოდ გავრცელების ტენდენციის გამო წარმოიშვა HPV-ით ინფიცირებულ ქსოვილთა ადრეული გამოვლენის აუცილებლობა (19, 28, 118, 132).

საყურადღებოა, რომ პაპილომავირუსი მიეკუთვნება ვირუსების ერთადერთ ჯგუფს, რომლებიც ბუნებრივ პირობებში ინდუცირებას უწევენ ადამიანში კეთილ- და ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას, ასევე დიდ როლს თამაშობენ გენიტალიების კიბოს განვითარებაში (7, 18, 40, 53, 133).

ვირუსით ინფიცირება იწვევს კანზე მექეჭის, ბოუენის დაავადების, ვერუკოზული კიბოს, ბრტყელი და მახვილწვეტიანი კონდილომის, Buschke-Löwenstein-ის გიგანტური კონდილომების განვითარებას (64). ვირუსის ყოველი ტიპი ასოცირებულია განსაზღვრულ პათოლოგიასთან.

დიაგნოსტიკის თანამედროვე მეთოდების საშუალებით აღმოჩენილია HPV-ის 100 სეროტიპზე მეტი, დაწვრილებით აღწერილია 70, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება ეპიდემიოლოგიური თვალსაზრისით და განვითარებული კლინიკური სურათით. სასქესო ორგანოების დაზიანებასთან ასოცირდება ვირუსის 40 ტიპი (41, 43). კლასიფიკაცია დაფუძნებულია ვირუსის დნმ-ის ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობაზე, თითოეული ტიპი 10%-ის ფარგლებში განსხვავდება ერთმანეთისგან (4, 88, 93, 144, 157).

HPV-ის ჰიბრიდული მეთოდებით შესწავლის საფუძველზე აღმოჩნდა, რომ პაპილომავირუსის ონკოგენური პოტენცია არსებითად ვარიაბელობს. 1992 წელს Lovincz-ის და მისი კოლეგების მიერ ჩატარებულმა მასშტაბურმა სკრინინგულმა გამოკვლევებმა დიდი

ძვრები მოახდინა ამ საკითხის წინსვლაში. ავტორებმა ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის და ინვაზიური კიბოს უჯრედებში HPV-ის სხვადასხვა ტიპის განაწილების შესწავლის საფუძველზე გამოყვეს 20 ონკოგენური ვირუსი, რომლებიც დაიყო 3 რისკ-ჯგუფად: გამოიყო დაბალი, საშუალო და მაღალი რისკის ჯგუფის ვირუსები, რომლებიც იწვევენ ინფიცირებული ეპითელის სიმსივნურ ტრანსფორმაციას (4, 85).

დაბალი რისკ-ჯგუფის ვირუსებს მიეკუთვნება HPV 6, 11, 42, 43, 44. 6 და 11 ტიპის HPV იწვევს მახვილწვეტიანი კონდილომის განვითარებას, რომლებიც იდენტიფიცირებულნი არიან მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის დისპლაზიასთან და იშვიათად უკავშირდება საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეს.

საშუალო რისკ-ჯგუფის ვირუსებია HPV 31, 33, 35, 51, 52, 58 ტიპის, მაღალი რისკ-ჯგუფის ვირუსებია HPV 16, 18 45, 56 (88, 93, 127, 135). უნდა აღინიშნოს, რომ HPV 16 უფრო ხშირად გვხვდება საშვილოსნოს ყელის ბრტყელუჯრედოვანი კიბოს დროს, 18 ტიპის ვირუსი კი – ადენოკარცინომის დროს (7, 15, 18, 40).

HPV წარმოადგენს მაღალკონტაგიოზურ ვირუსს, რომლის ინკუბაციური პერიოდი 3-4 კვირიდან 8 თვემდეა, საშუალოდ 3 თვე.

მუკოზოტროპული (ლორწოვანისადმი ტროპული) ჯგუფის ვირუსებისა და კერძოდ, HPV-ისთვის ძირითად სამიზნეს წარმოადგენს ანოგენიტალური არის ეპითელური შრე (74). HPV აღმოჩენილია კანზეც, ასევე პირის ღრუს ლორწოვანზე, კონიუნქტივაზე, საყლაპავში, ბრონქებში, შარდის ბუშტში. HPV წარმოადგენს ეპითელური უჯრედების ზრდის შედეგად წარმოქმნილი მექეჭის მიზეზს, გარდა

ამისა იგი იწვევს უფრო ფართო წარმონაქმნების – კონდილომების განვითარებას.

ეპითელიური წარმონაქმნები არიან კონტაგიოზურები, ადვილად გადაეცემა ერთი ადამიანიდან მეორეს პირდაპირი კონტაქტით, იშვიათად მეტასტაზირდება შორეულ ორგანოსა და ქსოვილებში. ეს წარმონაქმნები ხშირად თავისთავად ქრებიან. ვირუსი მრავლდება ქსოვილის ღრმა შრეებში, რომლებიც ზედაპირულ შრესთან შერწყმის შედეგად შეწყვეტენ დაყოფას და ხდებიან ვირუსის რეპლიკაციის პლაცდარმი.

შემთხვევათა 10-30%-ში ხდება გამომწვევის სპონტანური რეგრესი 3 თვის განმავლობაში, რაც დამოკიდებულია მასპინძელი ორგანიზმის უჯრედების იმუნორეაქტიულობაზე, მაგრამ ვირუსის არარსებობის შემდეგაც შეიძლება შენარჩუნდეს ინფექციის სუბკლინიკური გამოვლინება, რომელიც ზოგჯერ გადადის კლინიკურ – მწვავე ფაზაში იმ პაციენტებში, რომლებსაც იმუნური სისტემის დარღვევები აღენიშნებათ (86, 113).

HPV-ს შეუძლია საშვილოსნოს ყელის მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის შუამდებარე შრეში დიდხანს პერსისტირებდეს, რასაც უკავშირდება პროცესის ხშირი რეციდივი, ამასთან HPV-ინფექცია შეიძლება თან ახლდეს საშვილოსნოს ყელის ფონურ დაავადებებს (14). HPV-ით ხშირი დაინფიცირება და სპონტანური რეგრესი კლინიკური გამოვლინების გარეშე დამახასიათებელია ახალგაზრდა ქალებისათვის. ეს გვაფიქრებინებს რეპროდუქციულ ასაკში HPV-ის გარკვეულ ურთიერთდამოკიდებულებას ჰორმონულ სტატუსთან. გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალის ორგანიზმში მოხვედრილი HPV

შეიძლება ძალიან დიდხანს პერსისტირებდეს (89). ამასთან დაკავშირებით დადგენილია HPV-ინფექციის ტრანზიტორული და მუდმივი (ლატენტური) მტარებლობა.

დღეისათვის HPV-ის არსებობა საშვილოსნოს ყელში შეიძლება განისაზღვროს ინფექციის ლატენტური ფორმის დროსაც HPV-ის დნმ-ის გამოვლენის საფუძველზე. ამ მიზნით იყენებენ Dot-blot-ის, პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციის, დნმ-ჰიბრიდიზაციის მეთოდებს (33, 36, 108, 161). ეს დნმ მგრძობიარე მეთოდები საშუალებას იძლევა ვირუსის დნმ აღმოჩნდეს იმ ადგილებში, სადაც კოლპოსკოპიის დროს ძმარმჯავის სინჯი უარყოფითია და არ არის ინფექციის ხილული ნიშნები. მკურნალობის შემდეგ ლატენტური ინფექციის შენარჩუნება შეიძლება აიხსნას თერაპიის მიმართ ვირუსის გამოხატული მდგრადობით. ვირუსის დნმ-ის განსაზღვრა განსაკუთრებით აუცილებელია საშვილოსნოს ყელის ეპითელიუმში ადრეული ცვლილებების გამოსავლენად, სკრინინგული გამოკვლევების ჩატარებისა და ვირუსით ინფიცირების პროფილაქტიკისათვის.

HPV-ით ინფიცირებულ მახვილწვეტიან კონდილომათა 95% შეიცავს HPV-ის 6 და 11 ტიპის დნმ-ს, ამასთან კონდილომაში შეიძლება განისაზღვროს HPV-ის სხვა ტიპებიც კერძოდ, 16 ან 42. მახვილწვეტიანი კონდილომის ავთვისებიანი გადაზრდა ბუშკე-ლევენშტეინის სიმსივნეში ხდება ძალიან იშვიათად, ამ დაავადების დროს კონდილომები შეიძლება პერსისტირებას განიცდიდეს 10 წელზე მეტხანს. ეს სიმსივნე ასევე შეიცავს 6 და 11 ტიპის HPV-ის დნმ-ს (85).

არაერთგვაროვანი აზრი არსებობს ნეოპლაზიის სხვადასხვა ხარისხის დროს HPV-ის არსებობის სიხშირის შესახებ, ასე მაგალითად,

საშვილოსნოს ყელის დაავადებათა უმრავლესობის დროს შეიძლება აღმოჩნდეს HPV-ის დნმ: ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის შემთხვევაში – 40-დან 70 %-მდე სიხშირით, საშვილოსნოს ყელის ინვაზიური კიბოს დროს – დაახლოებით 90% სიხშირით. ბოლო წლების გამოკვლევებში პჯრ-მეთოდით HPV აღმოჩენილია 44-77% შემთხვევებში მსუბუქი ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის დროს, 69-91%-ში – ზომიერი, 86-90%-ში – მძიმე ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის დროს, 67-98% შემთხვევებში საშვილოსნოს ყელის ინვაზიური კიბოს დროს. დაბალი ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის დროს აღმოჩენილია HPV-ის უფრო ფართო სპექტრი მძიმე ნეოპლაზიასა და საშვილოსნოს ყელის კიბოსთან შედარებით, უფრო ხშირად ვლინდება 16 ტიპის HPV. საშვილოსნოს ყელის ბიოპტატთა 20-30% შეიცავს HPV-ის ერთ ტიპზე მეტს.

დადგენილია, რომ HPV წარმოადგენს ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის ეტიოლოგიურ ფაქტორს (4, 134), რომელიც მკვლევართა უმრავლესობის აზრით წარმოადგენს კიბოს წინარე პროცესს (4, 15, 18, 173).

Y. Matsura-სა და თანაავტორების (1998) შრომებში ნაჩვენებია კავშირი HPV-ინფექციის განვითარებასა და ცერვიკალურ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიას შორის 5 წლის განმავლობაში პაციენტებზე დაკვირვებით დიაგნოსტიკის თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით. საშვილოსნოს ყელის მსუბუქი ინტრაეპითელური დაზიანებები, რომელთა დროს არ აღმოჩნდა HPV-ის დნმ, ქრებოდა

63% შემთხვევებში, HPV-ის დნმ-ის ფონზე პროცესი პროგრესირებდა 75%-ში (4).

Bosch F.-მა და თანაავტორებმა შეაჯამეს სხვადასხვა ავტორთა მონაცემები, რომლებიც იყენებდნენ პჯრ-ს (40). საშვილოსნოს ყელის ინვაზიური კიბოს დროს 95%-ზე მეტ შემთხვევაში აღმოჩნდა HPV, ძირითადად (95%-ში) HPV-ის დნმ, ასევე HPV-ის ანტისხეულები ვირუსის დნმ-ის არარსებობის დროს. ინვაზიური კიბოს ავადმყოფებს უფრო ხშირად გამოუვლინდათ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 და 68 ტიპის HPV. ეს სეროტიპები ასოცირებულია კიბოსთან (88, 93, 127, 157).

საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარებაში არ გამოირიცხება ის, რომ HPV-ის მუდმივ მტარებლობას მივყავართ თავიდან საშვილოსნოს ყელის მსუბუქი დისპლაზიის, შემდეგ ზომიერი და ბოლოს მძიმე დისპლაზიის განვითარებამდე, რომელიც მთავრდება ბრტყელუჯრედოვანი ინვაზიური კიბოს განვითარებით (7, 15, 18).

პათოლოგიური მდგომარეობების განსაზღვრისათვის (რომლებიც განიხილება როგორც კიბოსწინარე, პრეინვაზიური) გამოიყენება სხვადასხვა ტერმინი (40, 53, 134, 146). საშვილოსნოს ყელის ეპითელიუმის გამოხატული ცვლილებები ხასიათდება უჯრედული ატიპიის გაზრდით, ბაზალური შრისა და მთელი ეპითელიუმის დაზიანებით. სხვა სიტყვებით, მსუბუქ, ზომიერ და მძიმე დისპლაზიას, ასევე კარცინომა in situ-ს თან ახლავს სხვადასხვა დონის დაზიანება. საშვილოსნოს ყელის ეპითელიუმის სხვადასხვა უბნებში შეიძლება იყოს სხვადასხვანაირად გამოხატული დისპლაზია. მძიმე დისპლაზიისა და პრეინვაზიური კარცინომის დიფერენციალური დიაგნოსტიკის

სირთულესთან დაკავშირებით შემოღებული იყო აღნიშვნა „CIN სხვადასხვა სიმძიმის», რასაც ხმარობენ 1980 წლიდან (4, 13, 19).

I Nidi-მ და თანაავტორებმა (1997) აჩვენეს კორელაციური კავშირი საშვილოსნოს ყელის მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმის მორფოლოგიურ ცვლილებებსა და მასში HPV-ის არსებობას შორის, რომელიც აღმოჩენილია ჰიბრიდიზაციისა და პჯრ მეთოდების გამოყენებით. ორივე მეთოდით HPV-ის გამოვლენის თანხვედრათა მაღალი სიხშირე აღინიშნა ჰისტოლოგიური დაზიანებების CIN 2-3-ის დროს (80,6%) CIN 1-ისგან განსხვავებით.

რაც შეეხება ციტოლოგიურ დიაგნოსტიკას, იგი დაფუძნებულია უჯრედული ატიპიის ნიშნების აღმოჩენაზე. პირველი კლასიფიკაცია მოცემულია G. Papanicolaou-ს მიერ 1940 წელს:

I. ატიპიისა და სხვა დაზიანებების არარსებობა.

II ანთებითი პროცესით გამოწვეული უჯრედების მორფოლოგიური ცვლილებები.

III. ერთეული უჯრედები ბირთვისა და ციტოპლაზმის ანომალიით. საბოლოო დიაგნოზის დადგენა ვერ ხერხდება, საჭიროა განმეორებითი ციტოლოგიური ან ჰისტოლოგიური გამოკვლევა პათოლოგიურად შეცვლილი ქსოვილის დეტალური შესწავლისათვის.

IV. ცალკეული უჯრედები ავთვისებიანობის აშკარა ნიშნებით (ანომალური ციტოპლაზმა, შეცვლილი ბირთვები, ბირთვის მასის გაზრდა და ა.შ.).

V. ატიპიური უჯრედები მრავლადაა. ავთვისებიანი პროცესის დიაგნოზი ეჭვს არ იწვევს.

ამ კლასიფიკაციის თანახმად I–IV ტიპის ციტოლოგიური სურათები ასახავენ უჯრედული ატიპიის ზრდას ჰისტოლოგიური ცვლილებების შესაბამისად. ამასთან ჰისტოლოგიური ტერმინები გამოიყენებოდა თავისთავად და საჭირო იყო ციტოლოგიური და ჰისტოლოგიური მონაცემების შემდგომი კორელაცია. 1991 წელს მიღებული იქნა კლასიფიკაცია, მოწოდებული აშშ-ის კიბოს შემსწავლელი ნაციონალური ინსტიტუტის მიერ, რომლის თანახმადაც საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიური ცვლილებების მორფოლოგიური თავისებურებების აღწერისა და მასალის ციტოლოგიური გამოკვლევისათვის იყენებენ ტერმინს „საშვილოსნოს ყელის დაბალი და მაღალი ხარისხის ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელური დაზიანება» (LSIL, HSIL).

უჯრედული ელემენტები, რომლებიც ძნელად ექვემდებარებიან კლასიფიკაციას, იწოდება გაურკვეველი მნიშვნელობის ბრტყელი ეპითელის ატიპიურ უჯრედებად. დაბალი ხარისხის ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელური დაზიანებები აერთიანებს ციტოლოგიურ დაზიანებებს, რომლებიც მიუთითებენ მსუბუქ დისპლაზიას (CIN 1) და მორფოლოგიურ ცვლილებებს – ინდუცირებულს HPV-ით (კოილოციტური ატიპია) (85). მაღალი ხარისხის ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელური დაზიანებები მოიცავს ზომიერ დისპლაზიას (CIN 2), მძიმე დისპლაზიას და კარცინომა in situ-ს (CIN 3). მაღალი ხარისხის ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელური დაზიანებანი გვხვდება იშვიათად (155). თუმცა ისინი ხშირად პროგრესირდებიან კიბოში დაბალი ხარისხის დაზიანებებთან შედარებით, რომლებიც სპონტანურად შეიძლება



რეგრესირებდეს, მაშინაც კი, როცა იგი გამოწვეულია HPV-ის მაღალონკოგენური სეროტიპებით (16, 18 და სხვა) (72, 88, 127). IARC (1995)-ის მიხედვით ქალთა 25%-ზე მეტში დაბალი ხარისხის დაზიანებების არსებობისას აღინიშნება მისი გადასვლა მაღალი ხარისხის დაზიანებაში 4 წლის განმავლობაში (4).

კატეგორია, „დაბალი ხარისხის ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელური დაზიანება» მოიცავს კოილოციტური ატიპიის ციტოლოგიურ დიაგნოზს, რომელიც შეესაბამება HPV-ით გამოწვეულ ჰისტოლოგიურ ცვლილებებს (კოილოციტოზი ან აშკარა კონდილომატოზური ცვლილებები). შემდგომმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ HPV-ით დაინფიცირებული ნორმალური ციტოლოგიური მაჩვენებლების მქონე ქალებს გააჩნია პროცესის პროგრესირების მაღალი რისკი ბრტყელუჯრედოვან ინტრაეპითელურ დაზიანებებამდე.

სკრინინგისათვის მნიშვნელოვანია სხვადასხვა დაზიანების შესაძლო მალიგნიზაციის განსაზღვრა, რომელიც კიბოს წინამორბედაა. არანამკურნალე პაციენტებზე დაკვირვებებმა ცხადყო მალიგნიზაციის შედარებით მაღალი რისკი. 10-15% შემთხვევებში აღინიშნა ინვაზიური კიბოს განვითარება 3-5 წლის განმავლობაში.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემები გვიჩვენებს, რომ დაბალი ხარისხის ბრტყელუჯრედოვან ინტრაეპითელურ დაზიანებათა უმრავლესობა რეგრესს განიცდის და უჯრედული ატიპიის ზრდასთან ერთად იზრდება კარცინომა in situ-დან ინვაზიურ კიბომდე განვითარების რისკი.

ზემოთთქმულიდან გამომდინარე გამოყოფილია HPV-ით ინფიცირების შემდეგი რისკ-ფაქტორები:

HPV-ით ინფიცირების ერთ-ერთ მთავარ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს პაციენტის ასაკი და სექსუალური აქტივობა. ზოგიერთ გენეტიკურ ფაქტორსაც შეუძლია გარკვეული როლი ითამაშოს HPV-ინფექციისა და მასთან დაკავშირებული ნეოპლაზიის განვითარებაში. ასეთი ფაქტორების სიმრავლე ზრდის HPV-ით ინფიცირების რისკს (15, 21, 42, 75).

HPV-ის დნმ იშვიათად აღმოჩნდება ქალიშვილებში – *virgo intacta*-ში. პირველი სქესობრივი კავშირი 16 წლამდე წარმოადგენს HPV-ინფექციის რისკ-ფაქტორს, ისევე როგორც საშვილოსნოს ყელის კიბოს რისკ-ფაქტორს. სექსუალურმა აქტივობამ შეიძლება დააზიანოს უჯრედული იმუნიტეტი, ამიტომ ერთ-ერთ ძირითად რისკ-ფაქტორად თვლიან სექსუალურ პარტნიორთა დიდ რიცხვს. ამასთან პარტნიორთა ხშირი ცვლა ზრდის ინფიცირების რისკს. HPV-ით დაავადების პიკი მოდის 15-25 წლის სექსუალურად აქტიურ ქალებზე, ამასთან HPV-ით ინფიცირება შეიძლება მოხდეს სექსუალური ცხოვრების დაწყებისთანავე (160).

HPV გადაეცემა სექსუალურ პარტნიორს 46-67%-ში, ჰომოსექსუალებში – 5-10-ჯერ ხშირად, ვიდრე ჰეტეროსექსუალებში (14). C. Critchlow-ს და თანაავტორთა მონაცემებით, HPV-ინფექციის სიხშირე პირდაპირპროპორციულია სექსუალურ პარტნიორთა რიცხვთან: 1 პარტნიორს არსებობის დროს HPV აღმოაჩნდა ქალთა 17-21%-ს 18-20 წლის ასაკში და 69-83%-ს – 5 და მეტი პარტნიორის არსებობისას.

საშვილოსნოს ყელის HPV-ით ინფიცირებულ ქალთა პარტნიორი მამაკაცების 40-60%-ში შეიძლება HPV – ინფექციის კლინიკური და სუბკლინიკური ფორმის დიაგნოსტიკა. მახვილწვეტიან კონდილომიან

პაციენტთა 2/3-ში სასქესო ასოზე ვითარდება პათოლოგიური ელემენტები (დაზიანების ტიპური ლოკალიზაცია). ვარაუდობენ, რომ კონდომი ყოველთვის არ იცავს HPV-ინფექციისაგან. ორალურ-გენიტალური სექსი ასევე წარმოადგენს მახვილწვეტიანი კონდილომის გადაცემის გზას, განსაკუთრებით ენის მიდამოში.

ლიტერატურის მონაცემების თანახმად, საშვილოსნოს ყელის კიბოს დროს სიმსივნეთა 90%-ზე მეტში გამოვლინდება HPV (4, 134). ამასთან, მიუხედავად HPV-ით ინფიცირებისა, ინფიცირებულთა მხოლოდ უმნიშვნელო ნაწილს უვითარდება საშვილოსნოს ყელის კიბო, ამიტომ უნდა არსებობდეს ფაქტორები და კოფაქტორები, რომლებიც ხელს უწყობენ სიმსივნის ავთვისებიან პროგრესირებას.

1989 წელს zur Hausen-მა (1991) მოგვაწოდა კონცეფცია ე.წ. ინიცირების ფაქტორზე, რომლის თანახმადაც თავისთავად HPV არ იწვევს ავთვისებიან ტრანსფორმაციას, მაგრამ ხელს უწყობს კიბოსწინარე მდგომარეობის განვითარებას (197). П.С. Тусакевич-ის (1998) მონაცემებით, კიბოსწინარე მდგომარეობა – ეს არის კეროვანი ერთეული ან მრავლობითი პროლიფერაციული ეპითელი ანაპლაზიით (კატაპლაზიით), რომელიც არ სცდება ბაზალურ მემბრანას. კოფაქტორებს ასევე შეიძლება მივაკუთვნოთ გენეტიკური ფაქტორები, რომელსაც შეუძლია HPV-ის ეფექტის მოდულირება, კერძოდ ადამიანის ლეიკოციტების ანტიგენები ან ძირითადი ჰაპლოტიპები, გენეტიკური ან ინდუცირებული იმუნოსუპრესია, ენდოგენური ჰორმონალური ფაქტორები, რომლებიც დიდ როლს თამაშობენ პირველი სქესობრივი კონტაქტის დროს, განსაკუთრებით პატარა ასაკში (2, 3, 4, 40).

HPV-ინფექციის ავთვისებიანი პროგრესიის სერიოზულ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს ვირუსის ტიპი, განსაკუთრებით საშვილოსნოს ყელის ინფიცირებისას. 30 წლამდე ქალებში მსუბუქი და ზომიერი დისპლაზია (CIN 1-2) ხშირად სპონტანურად რეგრესირდება. CIN 3-მდე (მძიმე ფორმამდე) პროგრესი ჩვეულებრივ დაკავშირებულია მაღალონკოგენურ ტიპებთან. ამ ტიპების დნმ-ის (16 ან 18 ტიპის) აღმოჩენა დაკავშირებულია CIN 3 მძიმე დაზიანების დამატებით რისკთან. სხვადასხვა გამოკვლევებში გამოვლენილია 16 ტიპის HPV-ის დნმ-ის კორელაცია მძიმე დისპლაზიის პროგრესიამდე 29% რისკით, ხოლო 18, 31 და 33 ტიპის HPV-ისა – 10%-იანი რისკით. 6 და 11 ტიპის HPV-ის აღმოჩენისას ან HPV-ზე უარყოფითი რეაქციისას ასეთი რისკი არ აღინიშნება. სხვადასხვა მონაცემებით, რისკის მნიშვნელოვანი წილი (29-72%) შეადგინა იმ ქალებმა, რომლებშიც მკურნალობის გარეშე პერსისტირებადი მძიმე დაზიანება გადავიდა საშვილოსნოს ყელის კიბოში.

მრავალრიცხოვანმა *in vitro* გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ სტეროიდული ჰორმონები – დექსამეტაზონი, პროგესტერონი და ესტროგენები ზრდიან HPV-ის E6 და E7 გენების ექსპრესიას და ამიტომ წარმოადგენენ კიბოს განვითარების რისკ-ფაქტორს. *in vitro* კვლევით ორალური კონტრაცეპტივების ხანგრძლივმა შესწავლამ გამოავლინა მათი კავშირი HPV-ის გამოვლენის სიხშირის ზრდასთან. ანალოგიური რეზულტატები მიიღეს იმ ქალებში, რომლებიც გამოირჩეოდნენ მაღალი სექსუალური აქტივობით და ღებულობდნენ ჰორმონებს კონტრაცეფციის მიზნით (73).

ეს ტენდენცია ალბათ უნდა აიხსნას იმით, რომ ქალები მხოლოდ ორსულობის თავიდან ასაცილებლად ღებულობენ კომბინირებულ ორალურ კონტრაცეპტივებს და არ იცავენ თავს სხვა საშუალებებით სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციისაგან.

ესპანეთში, კოლუმბიაში და ბრაზილიაში ჩატარებულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ორალური კონტრაცეპტივების ხანგრძლივი მიღება (10 წელზე მეტხანს) შეიძლება გახდეს ავთვისებიანი გადაგვარების კოფაქტორი HPV-იან ქალებში (21, 40, 101, 102). რაც ჩვენი აზრით წარმოადგენს შემდგომი კვლევის საგანს და საჭიროებს მონაცემების სისწორის დაზუსტებას.

16 წლის ასაკამდე მშობიარობა და მრავალრიცხოვანი მშობიარობები ასევე წარმოადგენენ კიბოს რისკ-ფაქტორს. ამის შესაძლო მექანიზმებად შეიძლება ჩაითვალოს ორსულობის ბოლოს საშვილოსნოს ყელის ტრანსფორმაციის ზონის მაღალი მგრძობელობა HPV-ის მოქმედებისადმი, მშობიარობის ტრავმა, ორსულობისას ჰორმონული ცვლილებები ან იმუნური სისტემის უმწიფრობა (42, 75).

ყურადღებას იქცევს ის გარემოება, რომ საშვილოსნოს ყელის კიბო პრაქტიკულად არადროს არ ვითარდება ქალიშვილებში.

ორგანიზმში ვიტამინების, ანტიოქსიდანტების და მიკროელემენტების, კერძოდ: β-კაროტინის, რეტინოლის, ასკორბინის მჟავას, ფოლიუმის მჟავას, თუთიის, სელენიუმის შემცველობის დაბალი დონე წარმოადგენს HPV-ინფექციის განვითარების კოფაქტორს (25, 111, 112, 123).

C, E ვიტამინი და β-კაროტინი (პროვიტამინი A) წარმოადგენს ბიოლოგიურ ანტიოქსიდანტს. ეს სამი ვიტამინი იცავს უჯრედს

თავისუფალი რადიკალების დამაზიანებელი ზემოქმედებისაგან, სელენიუმი კი შედის გლუტათიონპეროქსიდაზას შემადგენლობაში, რომელიც ბუნებრივად იცავს უჯრედს დამჟანგველებისაგან. მრავალი შრომის საფუძველზე მეცნიერებმა აჩვენეს სისხლში ვიტამინ-ანტიოქსიდანტებისა და სელენიუმის დეფიციტის კავშირი ცერვიკალურ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიასა და საშვილოსნოს ყელის კიბოს შორის.

ორგანიზმში ანტიოქსიდანტების ან ფოლიუმის მჟავას არასაკმარისი რაოდენობა და ქალთა დაბალი სოციალურ-ეკონომიკური სტატუსი შეიძლება დაკავშირებული იყოს საშვილოსნოს ყელის კიბოს მაღალ რისკთან.

რაც შეეხება მავნე ჩვევებს, როგორც HPV-ინფექციის განვითარების ხელშემწყობ რისკ ფაქტორებს, საშვილოსნოს ყელში კანცეროგენუზის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს თამბაქოს მოწევა. Hoffmann-ის და თანაავტორების მონაცემებით, თამბაქოს ზოგიერთი ინგრედიენტის მაღალი კონცენტრაცია ნანახია საშოს ლორწოვანში (ნიკოტინი, კოტინინი). მათ გააჩნიათ უნარი სპეციფიური ბაქტერიული ინფექციის დროს გარდაიქმნან კანცეროგენულ აგენტებად – ნიტროზამინებად (87, 100).

რისკის ზემოჩამოთვლილი ფაქტორები შეიძლება გამოვიყენოთ მაღალი რისკის ჯგუფების ფორმირებისათვის, სკრინინგული პროგრამის ეფექტურობის გაზრდისა და პროფილაქტიკური ღონისძიებების შემუშავებისათვის.

**ორსულობა და HPV.** პაპილომავირუსის აქტივაციაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სასქესო ჰორმონები. ორსულობის დროს გამოვლენილი HPV მშობიარობის შემდეგ არ აღინიშნება, ხოლო მისი კლინიკური

გამოვლინება მასიური წარმონაქმნების სახით მშობიარობის შემდეგ მნიშვნელოვნად შემცირებულია. ამრიგად, HPV-ის გენიტალური ტიპები შეიცავენ ელემენტებს, რომლებიც რეაგირებენ ჰორმონებზე, კერძოდ პროჟესტერონზე (23, 37, 51, 70).

ორსულობისას აქტიურდება არა მარტო გენიტალური კონდილომატოზი, არამედ ხორხის ლატენტური პაპილომატოზი. ხორხის პაპილომატოზის გამომწვევი ვირუსი ჩვეულებრივ ახალშობილს გადაეცემა ან მშობიარობისას, ან საშვილოსნოს შიგა ინფექციის შედეგად, რადგანაც იგი აღმოჩენილია იმ ბავშვებში, რომლებიც საკეისრო კვეთით დაიბადნენ. გენიტალურ კონდილომატოზიან ქალებში სანაყოფე წყლებისა და ამ ქალების ახალშობილების ნაზოფარინგეალური ასპირატების გამოკვლევით ისაზღვრება HPV-ის კონკორდატული ტიპები. საკეისრო კვეთა 5-ჯერ ამცირებს ბავშვების HPV-ით ინფიცირებას და მათში რესპირატორული პაპილომატოზის განვითარებას (23, 84, 166, 174, 176).

**კლინიკა.** გენიტალიების პაპილომავირუსული ინფექციის გამოვლინებასთან დაკავშირებით გამოყოფენ კლინიკურ, სუბკლინიკურ და ლატენტურ ფორმებს.

ინფექციის კლინიკური ფორმა – ეს არის ძირითადად გენიტალური წამონაზარდები მახვილწვეტინი (ეგზოფიტური), პაპილარული ან კერატინიზებული წამონაქმნების სახით.

HPV-ინფექციის კლინიკური ფორმების სიმპტომატიკა დამოკიდებულია მის ზომასა და მდებარეობაზე. ისინი შეიძლება იყოს მტკივნეული ან იწვევდეს ქავილს, იყოს ადვილად ტრავმირებადი.

მახვილწვეტიან კონდილომებს ჩვეულებრივ აქვს ერთეული, ან მრავლობითი, ან შერწყმული წვრილი და იშვიათად მსხვილი წარმონაქმნების სახე, ბაცი-ვარდისფერი ფერით, მოკლე ფეხზე და გვაგონებს მეჭეჭს ან ყვავილოვან კომბოსტოს, ისინი არიან რბილი, აქვთ მრავალი სისხლძარღვი და ლოკალიზდებიან მცირე სასირცხო ბაგეზე, საშოს შესავალში, საშოს კედლებზე და იშვიათად საშვილოსნოს ყელზე. ლოკალიზაციასთან დაკავშირებით მახვილწვეტიანი კონდილომა შეიძლება იყოს ხორცისფერი ან ინტენსიური წითელი ფერის სისხლძარღვთა ქსელის სიუხვის გამო, მაცერაციისას ხდება მოთეთრო ფერის (12, 14).

პაპილარული კონდილომები – ეს არის გლუვი პიგმენტირებული ან უპიგმენტო წარმონაქმნი, რომლებიც განლაგებული არიან კანით დაფარულ სასქესო ორგანოებზე, მომრგვალო ფორმის, უფეხო, კანის ზედაპირზე მცირედ წამოიზრდებიან.

კერატინიზებული წარმონაქმნები წარმოადგენენ დიდი სასირცხო ბაგეების კანის მშრალ ზედაპირზე ამოშვერილ გასქელებულ წარმონაქმნებს. ისინი ადვილად გადაეცემიან პარტნიორს სქესობრივი კონტაქტის დროს.

1983 წელს K. Surjanen-მა დაადგინა, რომ კეთილთვისებიანი მახვილწვეტიანი კონდილომების უმრავლესობა შეიცავს 6 და 11 ტიპის HPV-ს, რომლებიც განსხვავდებიან HPV-ის იმ ტიპებისგან, რომლებიც იწვევენ ექსტრაგენიტალური ლოკალიზაციის კანზე წარმონაქმნის განვითარებას (173).

გარეთა სასქესო ორგანოების კონდილომები ძალიან იშვიათ შემთხვევებში სწრაფად პროლიფერირებენ, გარდაიქმნებიან ნახევრად



ავთვისებიან გიგანტურ წარმონაქმნად – ბუშკე-ლევენშტეინის სიმსივნედ ეგზო- და ენდოფიტური ზრდით, რომელსაც აქვს ქვემდებარე ქსოვილებში პენეტრაციის უნარი. (92). ამასთან ასეთი სიმსივნეების შემდგომი ავთვისებიანი გადაგვარება იშვიათად აღინიშნება (197).

მახვილწვეტიანი კონდილომა აუცილებელია დიფერენცირებულ იქნას ფართო კონდილომასთან – რაც ითვლება მეორადი სიფილისის გამოვლინებად, ფართო კონდილომები განლაგებულია ერთიან ინფილტრირებულ ფუძეზე, ხოლო მახვილწვეტიანი კონდილომები – თხელ, რბილ ფუძეზე – ფეხზე.

საშოს შესასვლელთან მცირე წანაზარდები აუცილებელია დიფერენცირებულ იქნას ჰიმენის წანაზარდებთან (85).

HPV-ის ინფექციის სუბკლინიკური ფორმა გამოვლინდება ბრტყელი კონდილომის სახით. ისინი ხშირად ლოკალიზებული არიან საშვილოსნოს ყელზე და იშვიათად – საშოს კედლებზე, უმრავლეს შემთხვევაში დათვალაიერებისას შეუმჩნეველნი არიან. H.H. Handsfield (1997)-ის მონაცემებით, საშოს მახვილწვეტიან კონდილომიან ქალთა 33-50%-ს აღენიშნებათ საშვილოსნოს ყელზე ბრტყელი კონდილომის არსებობა (86).

საშოს ბრტყელი კონდილომის უმრავლესობა უსიმპტომოა, მაგრამ შეიძლება იყოს ქავილის, საშოდან გამონადენის და სქესობრივი აქტის შემდეგ სისხლდენის მიზეზი. საშვილოსნოს ყელის ბრტყელი კონდილომა წარმოადგენს მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის და (ან) ტრანსფორმაციის ზონის ერთეულ ან მრავლობით ეპითელურ წარმონაქმნს, რომლებიც ხშირად ასოცირდებიან 16 და 18 ტიპის HPV-

თან. ბრტყელი კონდილომის აღმოჩენა შეიძლება კოლპოსკოპიური გამოკვლევისას 3-5%-იანი ძმარმჯავის ხსნარის დადებით დაზიანებულ უბანზე 5-10 წთ-ის განმავლობაში. ბრტყელი კონდილომის შემცველი უბნები თეთრდებიან პარენქიმული უჯრედების დიდი შემცველობის გამო. ამასთან ავტორთა უმრავლესობა არ იძლევა რეკომენდაციას ძმარმჯავის სინჯის რუტინულად გამოყენებაზე HPV-ინფექციის სუბკლინიკური ფორმის გამოსავლენად, რადგან ამ სინჯით თეთრი ლაქების წარმოქმნა არ არის სპეციფიკური HPV-ინფექციისათვის. უფრო მეტიც, ძმარმჯავის სინჯი საკმაოდ ხშირად იძლევა ცრუ დადებით რეზულტატს ფსორიაზის, კონტაქტური დერმატიტის, კანდიდოზის, ფოლიკულიტის და (ან) ალერგიული რეაქციის დროს.

HPV-ინფექციის ლატენტური ფორმა არ ხასიათდება ინფიცირებული ქსოვილის მორფოლოგიური ცვლილებებით, მაგრამ ვირუსის დნმ ხშირად აღმოჩნდება იქ, სადაც არ ჩანს ნათლად ინფექციის კლინიკური და ჰისტოლოგიური ნიშნები (152).

გენიტალიების HPV-ინფექცია ყველაზე ხშირად (27%) ვლინდება 25-29 წლის ქალებში. HPV-ინფექცია 70,3%-ში თანხვედება სქესობრივი გზით გადამდებ სხვა დაავადებებს. HPV-ინფექციის ფონზე გამოვლენილია Candida-ს ტიპის სოკო 58,6%-ში, ქლამიდია – 16,2 %-ში, ურეამიკოპლაზმა – 14,5%-ში, მარტივი ჰერპესის ვირუსი – 8,1%-ში და ტრიქომონადა – 6,3%-ში. პაციენტთა 30,6%-ში დიაგნოსტირებულია ბაქტერიული ვაგინოზი. HPV-ინფექციით ქალები სექსუალურად უფრო აქტიურნი არიან (2, 7, 10, 11, 177).

კლინიკურად გამოვლენილია HPV-იან ქალებში გინეკოლოგიური დაავადებების მაღალი სიხშირე.

საკონტროლო და საკვლევ ჯგუფებს შორის განსხვავებების გათვალისწინებით ფიქრობენ, რომ ვულვოვაგინალური კანდიდოზის, ბაქტერიული ვაგინოზის, უროგენიტალური ქალიმიდიოზის, ურემიკოპლაზმოზისა და მარტივი ჰერპესის ვირუსით ინფიცირებისას, ასევე ანამნეზში თვითნებითი აბორტის მქონე პაციენტების გამოკვლევისას სასურველია ჩატარდეს დამატებითი გამოკვლევები HPV-ის გამოსავლენად.

**დიაგნოსტიკა.** თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს HPV-ინფექციის დიაგნოსტიკა. დიანოსტიკის მეთოდები იყოფა კლასიკურ და თანამედროვე მეთოდებად. კლასიკური მეთოდები მოიცავს კოლპოსკოპიას, ციტოლოგიურ მეთოდს, ბიოპტატის ჰისტოლოგიურ გამოკვლევას, HPV-ის ანტისხეულების განსაზღვრას (3, 6, 47).

დიაგნოსტიკის თანამედროვე მაღალინფორმაციულ ტექნოლოგიებს მიეკუთვნება: მოლეკულურ-ბიოლოგიური მეთოდები, რომლებიც დაფუძნებულია ვირუსის დნმ-ის გამოვლენაზე (პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქცია, ლიგაზური ჯაჭვური რეაქცია, დნმ-ჰიბრიდიზაცია, Hybrid Capture system) (33, 36, 108, 161, 185).

სხვადასხვა ვირუსული ინფექციის დიაგნოსტიკა ხორციელდება მგრძნობიარე უჯრედულ კულტურაზე ტიტრირების გზით ან ვირუსსპეციფიკური ანტიგენებისა და ანტისხეულების იმუნოქიმიური გამოვლენით. ამასთან HPV-ის ბიოლოგიური თავისებურებებიდან გამომდინარე ეს მეთოდები ნაკლებად ინფორმაციულია HPV-ის გამოსავლენად და დიაგნოზი ისმევა ან მორფოლოგიური

ციტოპათოლოგიური გამოვლინების საფუძველზე, ან ვირუსის დნმ-ის განსაზღვრით.

HPV-ის დიაგნოსტიკისათვის ჩვეულებრივი გინეკოლოგიური დათვალიერებისას იკვლევენ ვულვას, საშოს კედლებს, საშვილოსნოს ყელს. საშვილოსნოს ყელიდან იღებენ ნაცხს ციტოლოგიური გამოკვლევისას კოილოციტოზის გამოვლენის მიზნით. საშვილოსნოს ყელის დაზიანებისას ტარდება საექვო უბნების კოლპოსკოპიურად ორიენტირებული ბიოფსია და ვირუსის დნმ-ის ტესტირება.

**კოლპოსკოპიური გამოკვლევა.** ჩვეულებრივ იყენებენ სხვადასხვა მოდიფიკაციის კოლპოსკოპებს, რომლებიც ოპტიკური სისტემის დახმარებით 6-40-ჯერ გადიდებით იკვლევს საშვილოსნოს ყელის საშოსმხრივ ზედაპირს, ცერვიკალური არხის ქვედა მესამედს, საშოს კედლებს და ვულვას.

ვიზუალური დიაგნოსტიკისათვის უმჯობესია გამოვიყენოთ ფოკუსის დაშორება 25-30 სმ, 5-8-ჯერ გადიდება პირველადი გამოკვლევისა და 16-ჯერ გადიდება სისხლძარღვებისა და ცერვიკალური არხის ქვედა მესამედის ზედაპირის გამოსაკვლევად. კოლპოსკოპიური დათვალიერების წინ ბამბის მშრალი ტამპონით გამოსაკვლევ არეს აცლიან ფიზიოლოგიურ ლორწოს.

გაფართოებული კოლპოსკოპიისას აკეთებენ ძმარმჟავის სინჯს. ბამბის ტამპონს ასველებენ 3-5%-იან ძმარმჟავის ხსნარში და ადებენ საშვილოსნოს ყელს. მწვანე ფილტრის დახმარებით უკეთესად ვიზუალირდება სისხლძარღვების არქიტექტონიკა. ამასთან კოლპოსკოპიური გამოკვლევა იძლევა მხოლოდ ენდოცერვიქსის ქვედა

მესამედის დათვალიერების საშუალებას, მისი შუა და ზედა მესამედი გამოკვლევისთვის მიუწვდომელია.

მრავალნამშობიარებ ქალებში ცერვიკალური არხის დათვალიერება შეიძლება 10 მმ-ის სიღრმეზე, არანამშობიარებში – 5 მმ სიღრმეზე, ამ დროს შეიძლება ენდო- და ეგზოცერვიქსიდან ნაცხის აღება ციტოლოგიური გამოკვლევისთვის.

ბოლო დროს ენდოცერვიქსის გამოსაკვლევად იყენებენ მიკროკოლპოპოსტეროსკოპიას ან საშვილოსნოს ყელის ეპითელიუმის *in vitro* ჰისტოლოგიურ გამოკვლევას. სხვადასხვა საღებავის გამოყენებით 60-ჯერ გადიდებისას აკვირდებიან უჯრედების განლაგებას და ტოპოგრაფიას, შემდეგ 150-ჯერ გადიდებისას შეისწავლიან უჯრედის ბირთვის შემდეგ სტადიებად: I სტადია – ნორმალური, II სტადია – ანორმალური, III სტადია – ატიპიური. ზოგიერთი ავტორი რეკომენდაციას იძლევა გამოვიყენოთ მიკროკოლპოპოსტეროსკოპი გარდამავალი ზონის განსაზღვრისათვის ენდოცერვიქსში მისი მდებარეობის დროს. ამასთან უნდა გვახსოვდეს, რომ მისი ვიზუალირება ხდება მხოლოდ 10 მმ სიღრმეზე, რადგან საშვილოსნოს ყელის არხის ცილინდრული ეპითელი, რომელიც უფრო ღრმად მდებარეობს, სუსტად იღებება და ზღვარი მრავალშრიან ბრტყელ და ცილინდრულ ეპითელს შორის ცუდად ისაზღვრება, განსაკუთრებით მრავალნამშობიარებ ქალებში.

პათოლოგიური გამონადენის არსებობისას ბაქტერიოლოგიური ანალიზი კეთდება ძმარმჟავის ხსნარის გამოყენებამდე – ძმარმჟავა ახდენს ლორწოს კოაგულაციას, რომელიც მარლის ტამპონით ადვილად იწმინდება. ეს პროცედურა იკავებს 30 წმ-დან 2 წთ-მდე დროს, ამის

შემდეგ ხდება დაკვირვება ეპითელიუმის ცვლილებებზე 2 წთ-ის განმავლობაში. ზოგჯერ საჭიროა რამდენიმე წთ-ის შემდეგ ძმარმჟავის ხსნარის განმეორებითი აპლიკაცია.

შემდეგ ტარდება შილერის ტესტი. ამისთვის იყენებენ ლუგოლის 2-3%-იან ხსნარს (1 გ იოდი, 2-4 გ კალიუმის იოდიდი, 300 მლ დისტილირებული წყალი).

შილერის ტესტის „ბრმა« გამოყენებისას, კოლპოსკოპის გარეშე, საშვილოსნოს ყელის გარდამავალი ზონის სწორად იდენტიფიცირება ძნელი ან შეუძლებელია.

გამოკვლევა უნდა ჩატარდეს ძალიან ფრთხილად სისხლდენის ასაცილებლად, რომელიც თავისთავად გაართულებს თავად გამოკვლევას და მის ინტერპრეტაციას. დათვალეირებისას კოლპოსკოპისტი განსაზღვრავს ბიოფსიის ჩატარების აუცილებლობას, იგი დამოკიდებულია გარდამავალი ზონის ლოკალიზაციაზე და „საეჭვო« უბნების იდენტიფიკაციაზე.

G.E. Gross, R. Barrasso (1997)-ის მონაცემებით, კოლპოსკოპიურად ორიენტირებული ბიოფსია საშვილოსნოს ყელის კიბოსწინარე მდგომარეობების ზუსტ დიაგნოსტიკას ზრდის 25%-ით (85).

კოლპოსკოპიური სურათის შეფასებისას მიზანშეწონილია დავეყრდნოთ იმ ტერმინოლოგიას და კლასიფიკაციას, რომელიც მოწოდებულია საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიისა და კოლპოსკოპიის საერთაშორისო ფედერაციის (IFCPC) მიერ 1990 წელს.

## საერთაშორისო ტერმინოლოგია კოლპოსკოპიაში

I ნორმალური კოლპოსკოპიური ნიშნები:

- ა) ნორმალური ბრტყელი ეპითელი.
- ბ) ცილინდრული ეპითელი.
- გ) ნორმალური ტრანსფორმაციის ზონა.

II. ანომალური კოლპოსკოპიური ნიშნები:

ა. ტრანსფორმაციის ზონის ფარგლებში:

- 1. აცეტო-თეთრი ეპითელი.
  - ა) ბრტყელი.
  - ბ) მიკროპაპილარული ან მიკროხვეულები.

2. პუნქტაცია.

3. მოზაიკა.

4. ლეიკოპლაკია.

5. იოდნეგატიური ეპითელი.

6. ატიპიური სისხლძარღვები.

ბ. ტრანსფორმაციის ზონის გარეთ: (ექტოცერვიქსი, საშო)

1. აცეტო-თეთრი ეპითელი:

- ა) ბრტყელი.
- ბ) მიკროპაპილარული ან მიკროხვეულები.

2. პუნქტაცია.

3. მოზაიკა.

4. ლეიკოპლაკია.

5. იოდნეგატიური ეპითელი.

6. ატიპიური სისხლძარღვები.

III. ექვი ინვაზიურ კიბოზე.

#### IV. არადამაკმაყოფილებელი კოლპოსკოპია

ა) მრავალშრიან ბრტყელ და ცილინდრულ ეპითელს შორის საზღვარი არ ვიზუალირდება.

ბ) გამოხატული ანთება ან ატროფია.

გ) ცერვიქსი არ ვიზუალირდება.

#### V. შერეული ნიშნები:

ა) აცეტო-თეთრი მიკროპაპილარული ზედაპირი.

ბ) ეგზოფიტური კონდილომა.

გ) ანთება.

დ) ატროფია.

ე) წყლული და სხვა.

მცირე ცვლილებები: მოთეთრო ეპითელი; ნაზი პუნქტაცია; ნაზი მოზაიკა, წვრილი ლეიკოპლაკია.

დიდი ცვლილებები: მკვრივი თეთრი ეპითელი; უხეში პუნქტაცია; უხეში მოზაიკა; სქელი ლეიკოპლაკია; ატიპიური სისხლძარღვები; ეროზია.

მოცემულ კლასიფიკაციაში ეგზოფიტური კონდილომა მიეკუთვნება V ჯგუფს „შერეულ ნიშნებს“. ამასთან ერთად H.M. Bauer (2002) – კოლპოსკოპიური ატლასის ავტორი, მოუწოდებს ამ პათოლოგიის დამოუკიდებელ ჯგუფში გამოყოფას (6).

მახვილწვეტიანი კონდილომის კოლპოსკოპიური სურათი დამოკიდებულია მის ზომასა და გარქოვანებაზე. ისინი წარმოადგენენ მოთეთრო ეპითელურ წარმონაქმნს თითისმაგვარი ან კონუსისებრი წანაზარდებით, რომლებიც მას არასწორ ფორმას აძლევს. თითისმაგვარი წანაზარდები გრძელი კაპილარული ქსელით ზოგჯერ მოგვაგონებს



ინვაზიური კიბოს წანაზარდებს. ასეთ შემთხვევებში მთავარ დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმს წარმოადგენს წანაზარდების პირდაპირი კაპილარული ქსელი, რომელსაც აღმოაჩენენ დაზიანებული არის 3%-იანი ძმარმჟავით დამუშავებისას (85).

მახვილწვეტიანი კონდილომის კიბოსგან დიფერენცირებისთვის ასევე იყენებენ შილერის ტესტს, რადგან მახვილწვეტიანი კონდილომის მიერ ლუგოლის ხსნარის შთანთქმა ჩვეულებრივ ნაწილობრივი და კეროვანია, ეგზოფიტური კიბო ერთფეროვნად ნეგატიურია. საშვილოსნოს ყელზე მახვილწვეტიანი კონდილომა შეიძლება გაჩნდეს ტრანსფორმაციის ზონაში, ან გარდამავალ ზონაში, ასევე შეიძლება იყოს ბრტყელ დაზიანებებთან ერთად ტრანსფორმაციის ზონის საზღვრებში. საშოს კედლებზე კონდილომის არსებობის შემთხვევაში დიფერენცირება უნდა მოხდეს ბაქტერიულ კოლპიტთან, რომლის დროსაც აღინიშნება მრავალრიცხოვანი იოდნეგატიური წვრილი წერტილები როგორც საშოს ლორწოვანზე, ასევე საშვილოსნოს ყელზე. დიაგნოსტიკა ასევე ემყარება კლინიკურ ნიშნებს.

გაფართოებული კოლპოსკოპია წარმოადგენს ყველაზე მგრძნობიარე მეთოდს HPV-ინფექციის სუბკლინიკური ფორმის გამოსავლენად (85). Прилепская-ს და თანაავტორების (2003), A. Schneider-ის (2000) მიხედვით HPV-ინფექციის სუბკლინიკური ფორმის დროს ტრანსფორმაციის ზონაში აღინიშნება აცეტო-თეთრი ეპითელი, მოზაიკა, პუნქტაცია ან ლეიკოპლაკია (13, 14, 160).

ძმარმჟავის სინჯის შემდეგ ატიპიური ეპითელის უბანი იღებს თეთრ ან რუხ ფერს უჯრედის და ბირთვის სიმკვრივის გაზრდის გამო. დღეისათვის არსებობს ამ გათეთრების მიზეზის მრავალი

ჰიპოთეზა. აღიარებულია, რომ ძმარმყავა ინდუცირებს ეპითელისა და სტრომის გარკვეული ცილების შექცევად კოაგულაციას.

აცეტო-თეთრი უბნები ჩვეულებრივ ბრტყელია ან ამოზნექილია, ხორკლიანი, მიკროპაპილარული და (ან) პაპილარული ზედაპირით.

კოლპოსკოპიისას გამოყოფენ სპეციფიკურ სისხლძარღვოვან ნიშნებს – პუნქტაციას და მოზაიკას – ეს არის ეპითელიუმში სტრომის თითისმაგვარი დვრილის გამონაზარდის შემთხვევაში წვრილი წითელი წერტილების გამოჩენა თეთრ ფონზე, სადაც განლაგებულია ტერმინალური სისხლძარღვოვანი სტრუქტურები, რომლებიც მიმართული არიან ირიბად და პერპენდიკულარულად. გამოხატული პუნქტაციის დროს წერტილები ფართოვდება და იცვლება ზომაში გადიდებული და რგოლისებურად დაკლაკნილი სისხლძარღვოვანი სურათით.

მოზაიკის დროსაც ეპითელიუმის შიგნით ჩანს კაპილარები, მაგრამ სტრომა არ წარმოქმნის თითისმაგვარ სტრუქტურას, არამედ განლაგდება სავარცხლისებურად, რომელიც მოგვაგონებს ფუტკრის ფიქას. როგორც პუნქტაციის დროს, მოზაიკა გამოიხატება არასწორი ფორმის დიდი დიამეტრის კაპილარებით და კაპილართაშორისი სივრცის გაზრდით. პუნქტაცია და მოზაიკა ყოველთვის სპეციფიურნი არიან მძიმე ინტრაეპითელური დაზიანებების დროს, მცირედ გამოხატული გვხვდება მსუბუქი ინტრაეპითელური დაზიანებების დროს (85).

ლეიკოპლაკია წარმოდგენილია მკვეთრ კონტურებიანი თეთრი უბნების სახით და ჩანს ძმარმყავას სინჯის გაკეთებამდე. ლეიკოპლაკია ვითარდება კერატინის გაძლიერებული პროდუქციის გამო, რომელიც სქელი და მჭიდრო ფილტრის როლს თამაშობს. საშვილოსნოს ყელის

სტრომის სისხლძარღვები ამ დროს არ ჩანს. ლეიკოპლაკიის უბნიდან აუცილებელია ბიოპტატის აღება, რადგან კერატინიზებული ზედაპირის ქვეშ ეპითელიუმის დაზიანების ბიოლოგიურ მნიშვნელობას მხოლოდ ჰისტოლოგიური გამოკვლევა გამოავლენს. ლეიკოპლაკია შეიძლება განვითარდეს როგორც ტრანსფორმაციის ზონის მრავალშრიან ბრტყელ ეპითელზე, ასევე HPV-სთან ასოცირებულ ინტრაეპითელური დაზიანებისას და კიბოს არსებობისას.

Роговская С.И.-ის მიხედვით (1997) ბრტყელი კონდილომის ნიშნად შეიძლება ჩაითვალოს ძმარმჟავის სინჯის შემდეგ ეპითელიუმის მოთეთრო უბნები და შილერის ტესტით უბნების ნაწილობრივი და არათანაბარი შეღებვა. შეიძლება არსებობდეს მოზაიკა და პუნქტაცია. ინტრაეპითელური დაზიანებებისგან განსხვავებით ბრტყელი კონდილომა თეთრი და ბრწყინავია. საშვილოსნოს ყელის ბრტყელი კონდილომა ხშირად ასოცირდება HPV-ის მაღალონკოგენურ ტიპებთან (14).

ტრანსფორმაციის ზონის მწიფე – დიფერენცირებულ ეპითელში HPV-ინფექციის არსებობამ შეიძლება გამოიწვიოს მოზაიკის მაგვარი კოლპიტის განვითარება. ეს საკმაოდ გამოხატული ნიშანი ჩნდება შილერის ტესტის შემდეგ და გამოიყურება, როგორც გადამბრუნებული მოზაიკა, ან იშვიათად პუნქტაციის სახით, რადგან იოდპოზიტიურ უბნებს გარს რკალისებურად აკრავს იოდნეგატიური უბნები. მოზაიკისმაგვარი კოლპიტისთვის არ არის სპეციფიკური HPV-ის განსაზღვრული ტიპები, არამედ მისთვის დამახასიათებელია HPV-ის სხვადასხვა ტიპი.

HPV-ინფექციასთან ასოცირებული საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური დაზიანებების უმეტესი ნაწილი წარმოიქმნება

გარდამავალ ზონასთან ტრანსფორმაციის ზონის ფარგლებში მეტაპლაზიის წარმოქმნის პროცესის დროს. ეს აიხსნება იმით, რომ გარდამავალ ზონაში არის მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის შედარებით თხელი უბანი და რეზერვული უჯრედები, საიდანაც იწყება მეტაპლაზია და რომელიც ყველაზე მეტად ზიანდება HPV-ით.

კოლპოსკოპიის დროს უმწიფარი მეტაპლაზია, დაუსრულებელი მეტაპლაზია და ინტრაეპითელური დაზიანებები ტრანსფორმაციის ზონის ფარგლებში ჩნდებიან, როგორც ანომალური ნიშნები (დიფერენციალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ბიოფსიის საშუალებით).

HPV-ინფექციის სუბკლინიკური ფორმის დიფერენცირება შეიძლება ცერვიკალურ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიასთან: დაზიანება უნდა იყოს თეთრი, პრიალა, დანაოჭებული ზედაპირით, კაპილართაშორისი სივრცის შემცირებით, დაზიანების უბანსა და მიმდებარე ქსოვილებს შორის მკვეთრი საზღვრებით და ატიპიური სისხლძარღვებით (152, 160).

HPV-სთან ასოცირებულ საშოს ბრტყელ კონდილომას და ინტრაეპითელურ დაზიანებას გააჩნია იგივე კოლპოსკოპიური ნიშნები, რაც საშვილოსნოს ყელის დაზიანებას. საშოს კედლების აცეტო-თეთრი ეპითელისა და ლეიკოპლაკიური უბნებიდან უნდა იქნეს აღებული ბიოფსია, რადგან იგი წარმოადგენს HPV-სთან დაკავშირებული ინტრაეპითელური დაზიანების რეზულტატს.

საშვილოსნოს ყელის ინვაზიური კიბოს ადრეული კოლპოსკოპიური დიაგნოსტიკა დამოკიდებულია სისხლძარღვების, დაზიანების ზედაპირისა და კონტურების, ჯირკვლების გულმოდგინე გამოკვლევაზე. ყველაზე უფრო სპეციფიკური ნიშანია ატიპიური

სისხლძარღვების არსებობა მოკლე და წყვეტილი წარმონაქმნების სახით, რომელიც ჰგავს „მძიმეს», ამასთან ისინი ზოგჯერ შეუმჩნეველია ან არ არსებობენ.

ძიების საგანს უნდა წარმოადგენდეს ჭარბი ვასკულარიზაცია, გადიდებული და არათანაბარი კაპილართაშორისო სივრცე, მსხვილი გაფართოებული სისხლძარღვები, ზედაპირზე ამალელებული პუნქტაცია, დაზიანების მკვეთრი კიდეები, ასევე წყლული და კონტაქტური სისხლდენა.

HPV-სთან დაკავშირებული დაზიანებების კოლპოსკოპიური ნიშნები დამოკიდებულია HPV-ის ტიპზე, ასევე ტრანსფორმაციის ზონის მორფოლოგიურ სტატუსზე (ნორმალური, უმწიფარი მეტაპლაზია, მწიფე მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელი). ეს განსხვავებები ისაზღვრება ჰისტოლოგიური გამოკვლევით.

უნდა დავასკვნათ, რომ უკვე კოლპოსკოპიური გამოკვლევისას ვლინდება HPV-ინფექციისათვის სპეციფიკური ნიშნები. HPV-ინფექციან ქალთა გამოკვლევისას უფრო ხშირად აღმოაჩენენ მახვილწვეტიან და ბრტყელ კონდილომას, მოზაიკის-მაგვარ კოლპიტს, იოდნეგატიურ და აცეტო-თეთრ ეპითელს, ვიდრე HPV-ნეგატიურ ქალებში. კოლპოსკოპიური გამოკვლევა ასევე გვაძლევს საშუალებას განისაზღვროს დაზიანების ლოკალიზაცია და გავრცელება და ის უბნები, რომლებიც საჭიროებენ დამიზნებით ბიოფსიას.

**ციტოლოგიური გამოკვლევა.** ქალის სასქესო ორგანოების სხვადასხვა დაზიანების, ფონური და სიმსივნური პროცესების დიაგნოსტიკის სფეროში ერთ-ერთ ძირითად მეთოდს წარმოადგენს ციტოლოგიური მეთოდი. თავისი სიზუსტით და ფართო გავრცელებით

იგი ასევე მნიშვნელოვანია სხვადასხვა ლოკალიზაციის დაზიანებების გამოვლენაში (19, 28, 52). ციტოლოგიური მეთოდის ღირსებას წარმოადგენს: მასალის ალების უმტკივნეულობა და უსაფრთხოება; პათოლოგიური კერის დინამიკაში გამოკვლევის შესაძლებლობა როგორც მკურნალობამდე, ასევე მკურნალობის შემდეგ; ავთვისებიანი პროცესის საწყის სტადიაში დიაგნოსტიკის შესაძლებლობა; მცირე ფინანსური დანახარჯი.

ციტოლოგიური პრეპარატის გამოკვლევისას თავდაპირველად განსაზღვრავენ პათოლოგიური პროცესის ხასიათს (ანთებითი, რეაქციული, ავთვისებიანი), არკვევენ ქსოვილის ტიპს. შემდეგ დგინდება აღმოჩენილი უჯრედების ჰისტოგენეტიკური კუთვნილება (63, 71, 103) უნდა აღნიშნოს, რომ მეთოდის ეფექტურობა მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად სწორად არის მასალა აღებული და მომზადებულია ნაცხი გამოკვლევისთვის. ნაცხის სასქესო გზებიდან აღება ხდება ბიმანუალურ გამოკვლევამდე და კოლპოსკოპიამდე; უფრო მიზანშეწონილია მისი აღება მენსტრუაციული ციკლის მეორე ფაზაში. გამოყენებული ინსტრუმენტები უნდა იყოს სტერილური და მშრალი, რადგან წყალი და დეზინფიცირებადი ხსნარი იწვევს უჯრედული ელემენტების დაშლას.

ცერვიკალური ნაცხის შეღებვის ყველაზე გავრცელებულ და სანდო მეთოდს წარმოადგენს მისი შეღებვა პაპანიკოლაუს მეთოდით (George N. Papanicolaou, 1941). ეს მეთოდი მრავალ ქვეყანაში გამოიყენება უკვე ნახევარ საუკუნეზე მეტია და დაფუძნებულია მჟავა და ტუტე საღებავებზე უჯრედული სტრუქტურების რეაქციაზე (19). სხვა

ციტოლოგიურ მეთოდებთან შედარებით, პაპანიკოლაუს მეთოდის უპირატესობაა „მრავალფეროვნობა« (მეთოდში საღებავთა ნარევის გამოყენების გამო), შესაბამისად მაღალინფორმაციულობა, ეპითელურ უჯრედებში ციტოპლაზმის ცვლილებების, ბირთვის სტრუქტურული დეტალების, ბირთვაკის, ინფექციური აგენტების გარჩევის შესაძლებლობა, რასაც ემყარება სიმსივნისწინარე და სიმსივნური პროცესების, რეაქტიული ცვლილებების, ინფექციური აგენტების (მათ შორის ვირუსული ინფექციების), ჰორმონული სტატუსის შეფასება.

პაპანიკოლაუს მეთოდით ბირთვი იღებება ბაზოფილურად (ლურჯად), ციტოპლაზმა – ვარდისფრად, მოლურჯო-მწვანედ ან ორანჟფილურად (ნარინჯისფრად). ციტოპლაზმა გამჭვირვალეა მაშინაც კი, როდესაც უჯრედები ერთმანეთს გადაფარავს.

აღნიშნული მეთოდის დროს გამხსნელად იხმარება ეთილის სპირტის 95%-იანი ხსნარი, რადგან ამ შემთხვევაში ფერადი დიფერენცირება უკეთესად ხდება, ვიდრე წყალხსნარში. პაპანიკოლაუს მეთოდით მოწოდებულია უჯრედების ფიქსაცია სპირტხსნარით. ნაცხის ფიქსაციამდე ინტერვალი უნდა იყოს მინიმალური, რადგან უჯრედები შრება და სხვაგვარად რეაგირებენ საღებავებზე.

პაპანიკოლაუს მეთოდის (PAP-smear test) ციტოლოგიური რეზულტატების კლასიფიკაცია მოიცავს 5 ძირითად კლასს:

I კლასი – ნორმალური ციტოლოგიური სურათი, ატიპიური უჯრედები არ არის.

II კლასი – საშვილოსნოს ყელის და (ან) საშოს კედლების ანთებითი პროცესით გამოწვეული უჯრედული ელემენტების მორფოლოგიური ცვლილებები.

III კლასი – აღინიშნება ერთეული უჯრედები ციტოპლაზმისა და ბირთვის ანომალიით. საბოლოო დიაგნოზის დასმა ვერ ხერხდება. საჭიროა პათოლოგიურად შეცვლილი ან ქსოვილის განმეორებითი ციტოლოგიური და ჰისტოლოგიური გამოკვლევა.

IV კლასი – აღმოჩენილია ერთეული უჯრედები ავთვისებიანობის აშკარა ნიშნებით: ბირთვის მასის გაზრდა, ანომალური ციტოპლაზმა, შეცვლილი ბირთვები, ქრომატინის აბერაციები.

V კლასი – ნაცხში აღინიშნება დიდი რაოდენობით კიბოს უჯრედები.

ყველაზე თანამედროვედ ითვლება „Bethesda system» (1988)-ის კლასიფიკაცია, რომელიც გამოიყენება მრავალი ციტოლოგის მიერ შედარებით ბევრ ქვეყანაში. მისი გადასინჯვა მოხდა 2001 წელს და მიიღო საბოლოო სახე. იგი დამყარებულია სხვადასხვა პათოგენური აგენტით გამოწვეული ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელური დაზიანების ხარისხებზე (Squamous Intraepithelium Lesion – SIL). ციტოლოგიურად გამოყოფენ აღნიშნული პათოლოგიის ორ ხარისხს: – დაბალს და მაღალს. დაზიანების დაბალი ხარისხი L-SIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) – გვხვდება HPV-ის ნებისმიერი სეროტიპით ინფიცირებისას და ჰისტოლოგიურად დამტკიცებულია დისპლაზიის დაბალი ხარისხი (CIN 1). დაზიანების მაღალი ხარისხი H-SIL (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion) აღინიშნება ზომიერი და მძიმე დისპლაზიის (CIN 2-3) და HPV-ის 16, 18, 31, 33 სეროტიპით ინფიცირებისას. „Bethesda system»-ის ციტოლოგიური კლასიფიკაცია იძლევა ნაცხის ხარისხის შეფასებას, მის კატეგორიას და ციტოლოგიურ აღწერას.



HPV-ით გამოწვეული საშვილოსნოს ყელის დაზიანებების ციტოლოგიური სურათი დაწვრილებითაა აღწერილი Lundqvist M. et al. (2002), Syrjanen K. et.al (2000) Прилепская В.Н.-ის (2003)-ის შრომებში. ციტოლოგიური მეთოდით HPV-ინფექციის გამოვლენა ხდება 50-80% შემთხვევებში (4, 13, 19, 28, 147).

პაპილომავირუსული ინფექციის ტიპიურ ციტომორფოლოგიურ ნიშანს წარმოადგენს ნაცხში კოილოციტების და დისკერატოციტების არსებობა.

კოილოციტი თარგმანში ნიშნავს "ბალონურ უჯრედს". იგი წარმოადგენს მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის ზედაპირულ და შუამდებარე შრის უჯრედებს. მათ გააჩნიათ ერთი ან რამდენიმე ბირთვი. ბირთვები გადიდებულია ზომაში, არასწორი ფორმისაა და ჰიპერქრომაულია. ბირთვის ირგვლივ ციტოპლაზმაში აღინიშნება არასწორი კონტურების ოპტიკურად ნათელი ზონა – „პერინუკლეური სიცარიელე“. ციტოპლაზმა შენარჩუნებულია მხოლოდ უჯრედის პერიფერიაზე ვიწრო არშიის სახით. თვლიან, რომ ასეთი უჯრედები, როგორც წესი, აღინიშნება კეთილთვისებიანი დაავადებების დროს და ასოცირდება მახვილწვეტიან კონდილომასა და მსუბუქ დისპლაზიასთან (CIN 1).

ცნობილია, რომ HPV-ინფექციის მეორე დამახასიათებელ ნიშანს წარმოადგენს ნაცხში დისკერატოციტების არსებობა – ეს არის მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის წვრილი ზედაპირული უჯრედები პიკნოზური, ჰიპერქრომაული ბირთვებით და ეოზინოფილური ციტოპლაზმით. დისპლაზიის ხარისხთან დაკავშირებით აღინიშნება დისკარიოზი – უჯრედთა სტრუქტურის ცვლილება: ბირთვში

ქრომატინის გადიდება და არათანაბარი განაწილება, ბირთვის არასწორი კონტურები, ბირთვ-ციტოლაზმური ინდექსის ცვლილება, შესაძლებელია მრავალბირთვიანობა, ბირთვის გამკვრივება და ციტოპლაზმაში სხვადასხვა ჩანართების არსებობა.

პაპილომავირუსული ინფექციისთვის დამახასიათებელ ციტოლოგიურ კრიტერიუმს ასევე წარმოადგენს მრვალშრიანი ბრტყელი ეპითელის დისკერატოზი, პარაკერატოზი, ჰიპერკერატოზი (63, 71).

ვ.ი. კრასნოპოლსკისა და თანაავტორების (4) მონაცემებით HPV-ინფექციან პაციენტთა ცერვიკალური ნაცხის ციტოლოგიური გამოკვლევისას ჰიპერკერატოზის დიაგნოზი დაისვა 53%-ში, პარაკერატოზი – 28%-ში, ცილინდრული ეპითელის პროლიფერაცია – 50%-ში, რეზერვული უჯრედების ჰიპერპლაზია – 11%-ში, დისკარიოზი – 7%-ში.

რადგან მაღალონკოგენური ტიპის HPV იწვევს დაზიანებული უჯრედების სიმსივნურ ტრანსფორმაციას, საშვილოსნოს ყელის კიბოსწინარე მდგომარეობების დიაგნოსტიკას ძალიან დიდი მნიშვნელობა ენიჭება, რათა თავიდან აცილებულ იქნეს მისი ავთვისებიანობაში გადაზრდა. როგორც ცნობილია, საშვილოსნოს ყელის კიბოსწინარე მდგომარეობებში განიხილავენ ეპითელიუმის დისპლაზიურ ცვლილებებს.

ტერმინი – საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (Cervical Intraepithelial Neoplasia \_ (CIN)) პირველად შემოიღო Richart-მა 1968 წელს. მისი გამოყენება ტერმინების – დისპლაზიისა და პრეინვაზიური კარცინომის ნაცვლად რეკომენდირებულად ჩაითვალა საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიის და კოლპოსკოპიის II საერთაშორისო კონგრესზე

(1975 წ.). დისპლაზიის მსგავსად, სიმძიმის ხარისხის მიხედვით, CIN იყოფა სამ ტიპად. დისპლაზია ყველაზე ხშირად ვითარდება ბრტყელუჯრედოვანი და ცილინდრული ეპითელის შეერთების უბანში – ტრანსფორმაციის ზონაში. ამიტომ აუცილებელია მასალის სრულყოფილი აღება. შემთხვევათა 80%-ში დისპლაზიას წინ უსწრებს ფონური პროცესები. ციტოლოგიური გამოკვლევით შესაძლებელია დისპლაზიის სხვადასხვა ხარისხის განსაზღვრა შემდეგი კრიტერიუმებით: ეპითელიოციტების დიფერენციაციის ხარისხი, უჯრედული ატიპიის არსებობა, უჯრედშორისი კავშირების დარღვევა. ითვლება, რომ მსუბუქი დისპლაზიის დროს შესაძლებელია ზედაპირული უჯრედების მომწიფება, ზომიერი და მძიმე დისპლაზიის დროს ეს პროცესი დარღვეულია.

დისპლაზიური უჯრედების ციტოლოგიური თავისებურებებია:

1. ბირთვების არათანაბარი გადიდება (ანიზოკარიოზი ან ანიზონუკლეოზი)
2. ბირთვის ფორმის და კონტურების არარეგულარობა.
3. ბირთვების ჰიპერქრომულობა.
4. ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსის გაზრდა.
5. ქრომატინის არაჰომოგენური განაწილება.
6. ბირთვაკების რაოდენობის, ზომის და ფორმის ანომალიები.
7. მრავალბირთვიანობა.
8. უჯრედშორისი კავშირების დარღვევა, რომელიც ყველაზე მეტად გამოხატულია მძიმე დისპლაზიის დროს.

CIN 1 – მსუბუქი დისპლაზია ხასიათდება განცალკევებული სახით განლაგებული ატიპიური უჯრედებით, რომელთა ბირთვები არაპროპორციულადაა გადიდებული და უკავია ციტოპლაზმის ნახევარზე მეტი. ბირთვები ჰიპერქრომულია, ბირთვაკები ცუდად

განირჩევა, ქრომატინი განაწილებულია არაჰომოგენურად, ბირთვის მემბრანა არასწორკონტურებიანია, აღინიშნება მრავლობითი ანომალური ბირთვები, ციტოპლაზმა შემცირებულია, ჩვეულებრივ თხელი შრის სახითაა, უჯრედის ფორმა კუთხოვანია. ხშირად ვლინდება კოილოციტები, დისკერატოციტები, ორბირთვიანი უჯრედები.

CIN 2 –ზომიერი დისპლაზია ხასიათდება ატიპიური უჯრედების უფრო მეტი რაოდენობით, ვიდრე მსუბუქი დისპლაზიის დროს. უჯრედშორისი კავშირები და უჯრედთა მომწიფება დარღვეულია. ატიპიური უჯრედები განლაგებულია ჯგუფებად ან განცალკევებული სახით. ბირთვები არაპროპორციულადაა გადიდებული. ჩვეულებრივ, უკავია ციტოპლაზმის 1/2-მდე, ბირთვები ჰიპერქრომაულია, ქრომატინი განაწილებულია არაჰომოგენურად, ჩვეულებრივ უფრო მეტადაა გამოხატული, ვიდრე მსუბუქი დისპლაზიის დროს, ბირთვის მემბრანა არასწორკონტურებიანია, აღინიშნება მრავლობითი ანომალური ბირთვები, ციტოპლაზმა შემცირებულია, თხელი ან სქელი, უჯრედის ფორმა კუთხოვანია ან მომრგვალო.

CIN 3 – მძიმე დისპლაზია ხასიათდება ატიპიური უჯრედების კიდევ უფრო მეტი რაოდენობით, ვიდრე ზომიერი დისპლაზიის დროს. ბირთვები არაპროპორციულადაა გადიდებული და ჩვეულებრივ გარემოცულია ციტოპლაზმის ვიწრო არშიით, აღინიშნება ბირთვების ჰიპერქრომალობა, ქრომატინის არათანაბარი განაწილება, არასწორკონტურებიანი ბირთვის მემბრანა, მრავლობითი ანომალური ბირთვები, ციტოპლაზმის მნიშვნელოვანი შემცირება, ანომალური მომწიფება, კერატინიზაცია, უჯრედს აქვს თხელი კიდეები, ზოგჯერ კუთხისებრი კონტურები. არაიშვიათად ბირთვები წაგრძელებული ან

უცნაური ფორმისაა, ექსცენტრულად მდებარე, ზოგჯერ უჯრედებიც წაგრძელებულია, გამოყოფენ გარქოვანებულ და გაურქოვანებელ ფორმებს (19).

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მძიმე დისპლაზიის დიფერენციაცია Carcinoma in situ-სგან. თუმცა ციტოლოგიურად ეს შეუძლებელია. ამიტომ ამ ორ პათოლოგიას უკანასკნელ წლებში აერთიანებენ მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელური დაზიანების სახელწოდებით (HSIL). მით უმეტეს ექიმის ტაქტიკა ორივე შემთხვევაში ერთნაირია.

მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელური დაზიანების არანამკურნალევ შემთხვევათა ერთი მესამედი დაახლოებით 10 წლის განმავლობაში პროგრესირებს კარცინომის განვითარებით.

HSIL-ის დროს 76-88%-ში ჰისტოლოგიურად ვლინდება CIN 2 ან CIN 3. CIN 1-ის დროს PCR-ით HPV ვლინდება 78%-ში, მენოპაუზიან ქალებში – 30-40%-ში. ციტოლოგიურად დადგენილი ინვაზიური კარცინომების დიაგნოზი ჰისტოლოგიურად დასტურდება შემთხვევათა 78-95%-ში.

**ჰისტოლოგიური გამოკვლევა.** HPV-ინფექციის ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას ზემოთ აღწერილი ციტოლოგიური ცვლილებების გარდა, გამოიყოფა HPV-ინფექციით ქსოვილის დაზიანების თავისებურებანი: აკანტოზი ბაზალური უჯრედების პროლიფერაციის ნიშნებით, მეტაპლაზია, ეპითელის ზედაპირული შრის ჰიპერ-, პარა- და დისკერატოზი, უჯრედების დაყოფის ფიგურები. ზოგიერთი ავტორი გამოყოფს კოილოციტის განსაზღვრის 5 ნიშანს: 1) ციტოპლაზმის ვაკუოლიზაცია პერინუკლეური „გალოს“ წარმოქმნით,

რაც სპეციფიკურს წარმოადგენს კოილოციტებისათვის; 2) ბირთვის ზომაში გადიდება არასწორი ფორმის კიდეებით; 3) უჯრედის ორბირთვიანობა; 4) გასქელებული ციტოლემა; 5) გლიკოგენის შემცირება. მეცნიერთა დიდი უმრავლესობა HPV-ინფექციის მარკერად თვლის კოილოციტოზს (19, 28, 155).

ძალიან ბევრი მეცნიერი თვლის, რომ ვირუსის ციტოპათიური მოქმედებით დაზიანებული ინფიცირებული ქსოვილის არაპირდაპირი გამოვლენის მეთოდები ძალიან ინფორმაციულია და შეიძლება გამოყენებულ იქნეს იმ პირების შესარჩევად, რომლებიც იმყოფებიან საშვილოსნოს ყელის ეპითელიის მალიგნიზაციის რისკის ქვეშ (7, 15, 18, 134).

კონდილომები მორფოლოგიური ნიშნებით იყოფა 3 ტიპად:

I ტიპი – ეგზოფიტური – კლასიკური მახვილწვეტიანი კონდილომა განსაზღვრული კლინიკური და კოლპოსკოპიური სურათით.

II ტიპი – ენდოფიტური და ინვერტირებული ფორმა.

III ტიპი – ინტრაეპითელიური ან ბრტყელი კონდილომა.

I. მახვილწვეტიანი კონდილომები წარმოადგენენ პაპილარულ წარმონაქმნს, ერთეულს ან მრავლობითს, ჰგავს ყვავილოვან კომბოსტოს, ლოკალიზებულია საშოს შესავალში, საშოს კედლებზე და საშვილოსნოს ყელის საშოსმხრივ ნაწილში. დვრილები შედგება ფაშარი შემაერთებელი ქსოვილისაგან, ხშირად შემუპებული და გამოხატული ანთებითი ინფილტრაციით, ცენტრალურად განლაგებული სისხლძარღვებით. თითოეული დვრილი დაფარულია გასქელებული მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელით, ჰიპერკერატოზის, აკანტოზის,

ბაზალური და პარაბაზალური შრეების უჯრედების ჰიპერპლაზიის ნიშნებით. როგორც წესი, წვეტიანი კონდილომების დროს არ აღინიშნება ჰიპერკერატოზი, ბირთვული და უჯრედული პოლიმორფიზმი. მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმის ღრმა შრეებში გვხვდება ნორმალური მიტოზებიც. წვეტიანი კონდილომები (HPV-ის 6 და 11 ტიპით გამოწვეული) ახალგაზრდა ქალთა 20%-ში შერწყმულია დისპლაზიებთან. J. Handly და W. Dinsmore (1993)-ის მონაცემებით, კონდილომატოზიან ქალთა 60%-ზე მეტს აღინიშნება თანმხლები ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (CIN) სუბკლინიკური ფორმა (4).

II. კონდილომების ენდოფიტური ან ინვერტირებული ფორმა იშვიათი დაავადებაა, რომელიც გამოვლინდება ცერვიკალური არხის ლორწოვანი გარსის კრიპტებში ლოკალიზებული კონდილომის არსებობით. კლინიკურად აღინიშნება მკვეთრად გამოხატული საშვილოსნოს ყელის ჰიპერტროფიით და მისი გამკვრივებით. დიაგნოზი ისმება მხოლოდ საშვილოსნოს ყელის ამოკვეთილ პრეპარატზე.

III. ინტრაეპითელური ან ბრტყელი კონდილომა ახალგაზრდა ქალების 50%-ში ერწყმის დისპლაზიებს და 5%-ში – პრეინვაზიურ კარცინომას. ბრტყელი კონდილომა ვითარდება საშვილოსნოს ყელის გარდამავალ ზონაში ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის ფონზე. ბრტყელ კონდილომას არ გააჩნია განსაზღვრული კლინიკური სურათი. გაფართოებული კოლპოსკოპიის დროს ისაზღვრება მოთეთრო ფერის უბნები სწორი კიდეებით, რომელიც არ გამოდის ეპითელიუმის ზედაპირიდან. საბოლოო დიაგნოზი ისმება ჰისტოლოგიური

გამოკვლევით, წინასწარი დიაგნოზი კი – ციტოლოგიურად. დაზიანებული უბნიდან მასალის აღებისას განისაზღვრება კოილოციტები და დისკერატოციტები. ბრტყელი კონდილომის ჰისტოლოგიურ ანათალში კოილოციტებს გააჩნიათ იგივე სტრუქტურა, რაც ციტოლოგიური გამოკვლევისას და იკავებენ ეპითელიუმის ზედა და შუა ნაწილს.

ბრტყელი კონდილომის სხვა, არც თუ ისე დამახასიათებელ თავისებურებას მიეკუთვნება აკანტოზი, პარა- და დისკერატოზი. ეპითელიუმის აკანტური უბნები ჩაფლულია ღრმად სტრომაში და სტრომის ვიწრო შრეები ხშირად ადის ეპითელიუმის ზედა შრემდე. ბრტყელი ეპითელიუმის ელექტრონოგრაფიულ პარაბაზალური შრის უჯრედებში აღინიშნება ბირთვის მოცულობის გაზრდა ქრომატინის დეკონდენსირებით, ბირთვაკების ჰიპერტროფია და ჰიპერპლაზია. ციტოპლაზმაში აღმოჩენილია მრავალრიცხოვანი ორგანელები თავისუფალი რიბოსომების უპირატესობით, მიტოქონდრიები დესტრუქციის ნიშნებით, კოილოციტებს გააჩნიათ წილაკოვანი ბირთვი დასერილი კონტურებით, ქრომატინი განლაგებულია კიდურად. ბირთვისირგვლივი ფოსო ფორმირებულია ციტოპლაზმის დესტრუქციის ხარჯზე.

ქალებში 50%-ში ბრტყელი კონდილომა უკავშირდება დისპლაზიას. დისპლაზიის საფუძველია ეპითელიური უჯრედების სტრუქტურული გარდაქმნა და პროლიფერაციული პროცესები. ზომიერი და მძიმე დისპლაზიის დროს ატიპიური უჯრედები გამოვლინდება ეპითელიუმის უმეტეს ნაწილში. მძიმე დისპლაზიის დროს მცირედ შეცვლილი ეპითელიუმი შენარჩუნებულია მხოლოდ ზედაპირულ შრეში.



არჩევენ მსუბუქ დისკარიოზს (ბირთვი იკავებს ციტოპლაზმის 1/3-ს), ზომიერს (ბირთვის მოცულობა ციტოპლაზმის 1/2-ია), მძიმეს (ბირთვი იკავებს ციტოპლაზმის 2/3-ს), ბირთვი ჰიპერქრომულია. სხვადასხვა ხარისხის დისპლაზიის დროს აღებულ მასალაში აღინიშნება უჯრედები დისკარიოზით.

დისპლაზია გვხვდება ან უშუალოდ ბრტყელი კონდილომის უბანში, ან დისპლაზია და ბრტყელი კონდილომა განლაგებულია ცალ-ცალკე, კოილოციტოატიპია (ბრტყელი კონდილომის მორფოლოგიური ნიშანი) რჩება დისპლაზიის უბანში. მსუბუქი და ზომიერი დისპლაზიისას კოილოციტები მრავალრიცხოვანია, მძიმე დისპლაზიის დროს—ერთეული. ბრტყელი კონდილომისაგან განსხვავებით, რომელსაც ახასიათებს მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმის ღრმა შრეების უჯრედშიგა ჰიპერპლაზია და ზედაპირული უჯრედების გამოხატული ვაკუოლური დისტროფია, ბრტყელი კონდილომისა და დისპლაზიის შერწყმის დროს აღინიშნება პროლიფერაციული პროცესების სიჭარბე, ე.ი. სტრუქტურულ და ულტრასტრუქტურულ დონეზე აღინიშნება ბრტყელ კონდილომასა და საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიას შორის მყარი ურთიერთკავშირი. ეს ფაქტები იძლევა იმ დასკვნის საფუძველს, რომ HPV და მითუმეტეს მისი მაღალონკოგენური ტიპები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს დისპლაზიის პათოგენეზში.

ციტოლოგის დასკვნის სწორი ინტერპრეტაციისათვის კლინიცისტისთვის აუცილებელია ნაცხებში კოილოციტოატიპიის არსებობისას ნათელი წარმოდგენა ჰქონდეს ბრტყელი კონდილომისა და დისპლაზიის მორფოლოგიურ ნიშნებზე. კოილოციტოატიპიის დიაგნოსტიკისას აუცილებელია საშვილოსნოს ყელის განმეორებითი

ბიოფსია და ცერვიკალური არხის ლორწოვანის გამოფხეკა ახალგაზრდა ქალებში დისპლაზიისა და პრეინვაზიური კიბოს გამოსარიცხად.

HPV-ის შესწავლის სფეროში მსოფლიოში ცნობილი სპეციალისტის R. Reid-ის აზრით, HPV-ინფექციის ნებისმიერი გამოვლინება და CIN-ის ყველა ხარისხი მიეკუთვნება ერთ მთლიან ბიოლოგიურ კავშირს და წარმოადგენს საშვილოსნოს ყელზე ნეოპლაზიური პროცესის განვითარების საფეხურებს.

თავისუფალრადიკალური ჟანგვის როლი ორგანიზმის ცხოველქმედებაში და ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის გამოყენება მის კვლევაში. მედიცინის სხვადასხვა სფეროს – სამედიცინო მიკრობიოლოგიის, იმუნოლოგიის, ფიზიოლოგიის, პათოფიზიოლოგიის, ვირუსოლოგიის, კარდიოლოგიის, დერმატოლოგიის, ონკოლოგიის სპეციალისტები ხშირად და წარმატებით მიმართავენ ელექტრონულ-პარამაგნიტურ რეზონანსს (ეპრ). მოთხოვნა ამ მეთოდზე, როგორც ზედმიწევნით ინფორმაციულზე და ზუსტზე, განუხრელად იზრდება.

ეპრ მეთოდს საფუძვლად უდევს ზემადალი სიხშირის მიკროტალღური ელექტრომაგნიტური გამოსხივების შთანთქმა არაკომპენსირებული მაგნიტური მომენტის მქონე პარამაგნიტური ნაწილაკების (ატომების და მოლეკულების) მიერ. მეთოდის უპირატესობაა არადესტრუქციულობა, მაღალი მგრძობელობა და მაღალი ინფორმაციულობა. ყოველივე ეს განსაზღვრავს ეპრ მეთოდის გამოყენების მიზანშეწონილობას ბიოსამედიცინო კვლევაში როგორც in vitro ქსოვილების და უჯრედების კულტურაში, ისე in vivo უშუალოდ ცოცხალ ორგანიზმში მეტაბოლური პროცესების მიმდინარეობის

მოლეკულური მექანიზმების შესწავლისთვის, ამ პროცესების აქტიური მონაწილე თავისუფალი რადიკალების, ფერმენტების, ცვალებადი ვალენტობის მეტალების პირდაპირი რეგისტრაციისთვის (1, 44, 56).

პაპილომაავირუსული ინფექციის განვითარების პათოგენეზში დიდ როლს თამაშობს მოლეკულური მექანიზმები, რომლებიც იწვევენ HPV - ის დნმ-ის ტრანსკრიპციის აქტივაციას, მის ინტეგრაციას უჯრედში და შემდგომ დროთა განმავლობაში ნეოპლაზიური პროცესის განვითარებას. ყოველგვარი პარანეოპლაზიური პროცესის პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს მოლეკულური და სუბუჯრედული მექანიზმები: მიტოქონდრიებში ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევა, ჟანგბადის თავისუფალი ფორმების გენერატორების და სუპეროქსიდრადიკალების წარმოქმნის გაძლიერება, სისხლის ანტიოქსიდაციური უნარის დაქვეითება.

სისხლის და ქსოვილების ელექტრონულ-პარამაგნიტური ცენტრების შესწავლა იძლევა ცნობებს როგორც ნორმალური უჯრედის ფუნქციონირების, ისე იმ ცვლილებების შესახებ, რომელიც ვითარდება უჯრედში, ორგანოში პათოლოგიური პროცესის განვითარების დროს. ეპრ მეთოდის საშუალებით მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება მსჯელობა მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსივობაზე, მიტოქონდრიებში ელექტრონული ტრანსპორტის ჯაჭვის მთლიანობის, თავისუფალი რადიკალების გენერაციისა და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების ინტენსივობაზე, სისხლის ანტიოქსიდაციური უნარის შესახებ.

თავისუფალრადიკალური ჟანგვა – უჯრედების დაზიანების ერთ-ერთი უნივერსალური მექანიზმია, მაგრამ ამავე დროს მათი ცხოველქმედების აუცილებელი სტადიაა.

კარგადაა ცნობილი, რომ აერობული ორგანიზმები ფლობენ ჟანგვითი ჰომეოსტაზის შენარჩუნებისკენ მიმართულ საკმაოდ მძლავრ ადაპტაციურ მექანიზმებს. გულ-სისხლძარღვთა და სუნთქვის სისტემა იძლევა ჟანგბადის გამოყენების საშუალებას ჟანგვითი ფოსფორილების პროცესში, რომელიც ძირითადი ბიოლოგიური რეაქციაა უჯრედის ცხოველქმედებისათვის აუცილებელი ატფ-ის წარმოქმნისთვის. მოლეკულური ჟანგბადი, ჟანგვითი ფოსფორილების ტერმინალური ელექტრონული აქცეპტორის როლში, ასრულებს გადამწყვეტ როლს აერობულ ცხოველქმედებასთან ასოცირებულ მეტაბოლურ პროცესებში (1).

ფიზიოლოგიურ პირობებში შესაძლებელია მიტოქონდრიულ სუნთქვით ჯაჭვში ელექტრონების გადატანა მოლეკულურ ჟანგბადზე სუპეროქსიდრადიკალის ( $O_2^-$ ) წარმოქმნით. სუპეროქსიდრადიკალებს ძალუბთ სხვა თავისუფალ რადიკალებთან ურთიერთქმედება წყალბადის ზეჟანგის ( $H_2O_2$ ) წარმოქმნით.  $H_2O_2$  – აღდგენილი ჟანგბადის ორელექტრონიანი ფორმა  $O_2^-$ -ზე ბევრად სტაბილურია. სუპეროქსიდრადიკალების გენერატორები საბოლოო პროდუქტად სწორედ წყალბადის ზეჟანგს წარმოქმნიან, რის გამო წყალბადის გენერატორებადაც ითვლებიან.

$H_2O_2$  და  $O_2^-$  ურთიერთქმედებისას უჯრედში წარმოიქმნება ჰიდროქსილრადიკალი ( $HO^\cdot$ ). ჰიდროქსილრადიკალები მეტად რეაქტიული არიან და ძალუბთ დააზიანონ უჯრედის მემბრანები,

ნუკლეინმჟავები, ცილები. მათ შეიძლება გამოიჩინონ ციტოსტატიკური, მუტაგენური ან კანცეროგენური მოქმედება.

ჟანგბადის ზემოთჩამოთვლილი რეაქციული ნაერთები ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $HO^{\cdot}$ ) ინიციაციას უწევს თავისუფალრადიკალურ ჟანგვას.

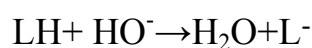
მუდმივი დაბალი კონცენტრაციის პირობებში ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები ნორმალური უჯრედული მეტაბოლიზმისათვის აუცილებელია და მათ უჯრედის ფიზიოლოგიური ფუნქციონირებისათვის გარკვეული მნიშვნელობა აქვს. თავისუფალი რადიკალები მონაწილეობენ უჯრედების მეტაბოლიზმში, მემბრანის ლიპიდების შემადგენლობის და ჰიდროფობული შრის განვლადობის რეგულაციაში, აგრეთვე მთელ რიგ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა ბიოსინთეზში, ხელს უწყობენ უჯრედის არასპეციფიკური და სპეციფიკური ფუნქციების რეალიზებას.

მაგრამ ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების წარმოქმნის გაძლიერებამ შეიძლება გამოიწვიოს მათი კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მომატება და შექმნას პირობები, რომლებიც უჯრედში მიმდინარე მეტაბოლურ რეაქციებს, მემბრანის განვლადობას და უჯრედის არსებობას რეალური საფრთხით ემუქრება. ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები მათ გარე ორბიტაზე გაუწყვილებელი ელექტრონის არსებობის გამო მაღალი აგრესიულობით ხასიათდებიან, აქვთ უნარი არა მარტო შევიდნენ რეაქციაში მემბრანის მოლეკულებთან, არამედ გარდაქმნან ისინი თავისუფალ რადიკალებად. ამ რეაქციათა «დაუმუხრუჭებლობის» შემთხვევაში პროცესი ზვავისებურ სახეს იღებს, ე.ი. ჟანგბადის აქტიური ფორმების ბუნებრივად დაბალი კონცენტრაციის მოქმედება საწინააღმდეგოა მისი

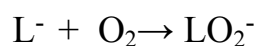
მაღალი კონცენტრაციის ეფექტისა, ანუ თავისუფალრადიკალური ჟანგვა უჯრედის ნორმალური ფუნქციონირების აუცილებელი კომპონენტია, მაგრამ ამავე დროს ის უჯრედების დაზიანების ერთ-ერთი უმთავრესი მექანიზმია.

მემბრანის დაზიანების მიზეზი თავისუფალი რადიკალების მოქმედებით მემბრანის ლიპიდური შრის და ცხიმოვანი მჟავას ჰიდროფობული "კუდის" არეში ჰიდროფილური ზეჟანგური ჯგუფის გაჩენაა. ლიპიდების ზეჟანგური (თავისუფალრადიკალური) ჟანგვა (ლზჟ) უჯრედის მემბრანის დაზიანების ფრიად ხშირი ფორმაა. ამ პროცესისთვის დამახასიათებელია მზარდი ინტენსივობის განშტოებადი რეაქციები, რომლებიც არაიშვიათად უჯრედის ნეკროზით სრულდება.

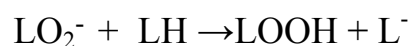
ურთიერთქმედებენ რა მემბრანის ლიპიდების შემადგენლობაში შემავალ უჯერ ცხიმოვან მჟავებთან, ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები ( $\text{HO}^-$  რადიკალები) იწვევენ მათი ზეჟანგვით ჯაჭვურ რეაქციას. თავდაპირველად ხდება ლიპიდის თავისუფალი რადიკალის წარმოქმნა:



ლიპიდის რადიკალი ( $\text{L}^-$ ) შედის რეაქციაში სითხეში გახსნილ მოლეკულურ ჟანგბადთან ლიპოზეჟანგის ( $\text{LO}_2^-$ ) წარმოქმნით:



ეს რადიკალი "თავს ესხმის" მეზობელ მოლეკულას ლიპიდის ჰიდროზეჟანგის ( $\text{LOOH}$ ) და ახალი რადიკალის წარმოქმნით:



ორი უკანასკნელი რეაქციის ურთიერთმონაცვლეობა პროცესს ჯაჭვურ ხასიათს აძლევს. ამგვარად, თავისუფალი რადიკალების და

ზეჟანგების გავლენით პროცესმა შეიძლება მიიღოს განტოტვადი ხასიათი, რომელიც წყდება მხოლოდ  $L^-$ -სა და  $LO_2^-$ -ის ერთმანეთთან ან ანტიოქსიდანტთან ურთიერთქმედებისას.

ზეჟანგვითი ჟანგვის პროცესი პირობითად სამ ეტაპად შეიძლება დაიყოს:

1. ინიციაციის ("ჟანგბადოვანი"),

2. თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის (თავისუფალ-რადიკალური),

3. ლიპიდების და სხვა ნივთიერებების დაჟანგვის ("ზეჟანგვითი").

ლზჟ-ს გამლიერების შედეგად მემბრანის ლიპიდური შრის ეს უბნები "ფაშრდება", მისი ცილოვანი კომპონენტები ადვილად მისაღწევი ხდება პროტეაზებისათვის. ლზჟ-ის გავლენით იჟანგება მემბრანული ან მასთან დაკავშირებული ცილების და ფერმენტების თიოლური ჯგუფები. თიოლური ჯგუფების დაჟანგვას მოჰყვება უჯრედების მემბრანებში ფორების გაჩენა, რომლებითაც უჯრედში შედის ნატრიუმის და გამოდის კალიუმის იონები. მემბრანების ლიპიდური შრე განვლადი ხდება  $H^+$  და  $Ca^{+2}$  იონებისათვის. შედეგად მატულობს ოსმოსური წნევა უჯრედებში და მიტოქონდრიებში, რაც წყლის მიზიდვას და მათ გაჯირჯვებას იწვევს. პირველის შედეგად მიტოქონდრიებში ითიშება ჟანგვა და ფოსფორილება, ვითარდება ატფ-ის დეფიციტი და ენერგეტიკული შიმშილი. ცხადია, რომ  $Ca^{2+}$ -ის ჭარბი შესვლა ციტოპლაზმაში უჯრედული სტრუქტურების რღვევას გამოიწვევს. თიოლური ჯგუფების დაჟანგვას თან სდევს აგრეთვე უჯრედისა და მიტოქონდრიების მემბრანებში ფორების გაჩენა,

საიდანაც უჯრედში შედის ნატრიუმის, ხოლო მიტოქონდრიებში კალიუმის იონები.

ლზჟ-ის გავლენით იზრდება ლიპიდური შრის განვლადობა არა მარტო კალციუმის, არამედ წყალბადის მიმართაც. ამის გამო ქვეითდება მიტოქონდრიების ლიპიდური შრის სტაბილობა და შესაძლებელი ხდება მისი გარღვევა მემბრანის საკუთარი ელექტრული პოტენციალით, რაც მთლიანად სპობს მემბრანის ბარიერულ ფუნქციას.

ამრიგად, ორგანიზმში განუწყვეტლივ მიმდინარეობს თავისუფალი რადიკალების და ზეჟანგების წარმოქმნა. პათოლოგიური მოვლენების უმრავლესობა დაკავშირებულია ნორმალური ბიოქიმიური პროცესების ცვლილებასთან – მათ გაძლიერებასთან, ან პირიქით, დათრგუნვასთან. მემბრანების დაზიანება, რომელიც გამოწვეულია ლიპიდების ჯაჭვური რადიკალური ჟანგვით, უჯრედში შეუქცევადი პროცესების განვითარების ძირითადი მიზეზია.

მემბრანების დაზიანებისას იქმნება ხელსაყრელი პირობები ქრონიკული ანთებითი პროცესების ფორმირებისთვის. მეორე მხრივ, ლზჟ-ის პროცესების ინტენსიფიცირება იწვევს არაქილონმჟავას მეტაბოლიზმის გაძლიერებას, ლეიკოტრიენების, თრომბოქსანების, სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მომატებას, რომლებიც თავის მხრივ ლზჟ-ის ინდუქტორები არიან.

ოქსიდაციურ პროცესებზე ზემოქმედების თვალსაზრისით განსაკუთრებულ ყურადღებას იქცევს აზოტის ოქსიდის (NO) როლი, ამ ნაერთმა შეიძლება გამოავლინოს როგორც პროოქსიდაციური, ისე ანტიოქსიდაციური თვისება.



უკანასკნელ წლებში ცხადი გახდა, რომ აზოტის ოქსიდი უაღრესად მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედში მიმდინარე პროცესებში. ამ შედარებით «ახალი» მედიატორის – გასული «საუკუნის მოლეკულის» კლევა დაიწყო 1980 წლიდან, როდესაც ფურჩგოტმა შენიშნა, რომ აცეტილქოლინის ვაზოდილატაციური ეფექტი დაკავშირებულია სისხლძარღვის კედლის ენდოთელიუმის მიერ რელაქსაციური ფაქტორის გამოყოფასთან, რომელიც იწვევს კედლის გლუვი კუნთების მოდუნებას. დადგინდა, რომ ეს ფაქტორი აზოტის ოქსიდია. მისი სინთეზი ხდება L-არგინინისგან ფერმენტ აზოტის ოქსიდსინთაზას (NOS) საშუალებით. დადგენილია, რომ NO წარმოიქმნება არა მარტო ენდოთელის, არამედ მრავალი სხვა უჯრედის მიერ სხვადასხვა ორგანოსა და ქსოვილში (1).

აზოტის ოქსიდის მოქმედება მხოლოდ ლოკალურია, რადგან *in vivo* მისი "სიცოცხლე" ფრიად ხანმოკლეა (5 წმ-მდე) და ის მხოლოდ ახლომდებარე უჯრედებზე იჩენს სპეციფიკურ მოქმედებას. მისი ინჰიბირება შეიძლება განხორციელდეს ჟანგბადის მონაწილეობით ან უჟანგბადოდ.

აზოტის ოქსიდი ორგანიზმში მიმდინარე მრავალრიცხოვანი რეაქციების აუცილებელი და ამასთანავე შეუცვლელი კომპონენტია. ამ რეაქციების ეფექტი განსაზღვრავს კონკრეტულ სიტუაციაში NO-ს ბიოლოგიურ ღირებულებას – პოზიტიურს თუ ნეგატიურს. NO-მ შეიძლება გამოიწვიოს როგორც დადებითი (თერაპიული), ისე უარყოფითი (ტოქსიკური) ეფექტი. მისი მოქმედების დუალური ხასიათი შეიძლება აიხსნას ზედმიწევნით ფართო მასშტაბის ბიოლოგიური როლით, რომელსაც ის ასრულებს უჯრედის

ცხოველმყოფელობაში. ამ ფაქტის გათვალისწინების გარეშე შეუძლებელია აზოტის ოქსიდის ეფექტის შეფასება.

აზოტის ოქსიდი ბიოლოგიურად უაღრესად აქტიური მოლეკულაა. მან შეიძლება იმოქმედოს როგორც ანტიოქსიდანტმა, ანტიტოქსიურმა ფაქტორმა. ის აფართოებს სისხლძარღვებს და აუმჯობესებს ქსოვილების სისხლმომარაგებას, ასტიმულირებს იმუნურ სისტემას, აძლიერებს ფაგოციტოზს. აზოტის ოქსიდის ფრიად მნიშვნელოვანი დადებითი როლის გარდა, აუცილებელია აღინიშნოს მისი ზოგჯერ განსაკუთრებით საზიანო ეფექტი მთელი რიგი პათოლოგიური პროცესების და დაავადებების დროს.

NO-მ შეიძლება გამოავლინოს მძლავრი პროოქსიდაციური მოქმედება. ამას გარდა, სუპეროქსიდრადიკალთან ურთიერთქმედებისას ის წარმოქმნის უაღრესად ტოქსიკურ ნაერთს პეროქსინიტრიტს, რომელიც იწვევს უჯრედების მძიმე დაზიანებას და სიკვდილს. აღსანიშნავია NO-ს ფრიად აქტიური და მნიშვნელოვანი როლი ანთების პათოგენეზშიც.

ბიოლოგიური ჟანგვის პროცესების მრავალფეროვნება და ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების პოტენციურად მაღალი ტოქსიკურობა ჟანგვითი ცვლის ბიოქიმიური მექანიზმების დაწვრილებით შესწავლის აუცილებლობას განაპირობებს, რომლებშიც დიდი დახმარება შეუძლია ელექტრონულ პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდის გამოყენებას.

ეპრ მეთოდი იძლევა ინფორმაციას უჯრედების ნორმალური ფუნქციონირების მექანიზმების და იმ დარღვევების შესახებ, რომლებიც ვითარდება უჯრედულ სისტემაში სხვადასხვა დაავადების და

ზემოქმედების დროს. ეპრ მეთოდის მეშვეობით შესაძლებელია თვალი გავადევნოთ შიგაუჯრედოვანი მეტაბოლური პროცესების ცვლილებებს ქსოვილში, რაც აუცილებელია შიგაუჯრედოვან სტრუქტურებს შორის ურთიერთკავშირის გამოვლენისათვის.

ეპრ მეთოდი საშუალებას იძლევა ერთდროულად იქნას შესწავლილი სხვადასხვა ორგანოსა და ქსოვილში მიმდინარე მეტაბოლური პროცესები და შესაბამისად განისაზღვროს მთლიანად ორგანიზმის ფუნქციური მდგომარეობა.

დღეისათვის დაგროვილია დიდი მასალა სხვადასხვა ქსოვილების ელექტრონულ-პარამაგნიტური ცენტრების ბუნების, მათი სტრუქტურისა და გარემომცველ ლიგანდებს შორის ურთიერთქმედების შესახებ, დამტკიცებულია რაოდენობრივი ურთიერთკავშირი პარამაგნიტური ცენტრების შემცველობას და ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციების ინტენსივობის ცვლილებებს შორის. სპინ-ხაფანგების გამოყენებით შესაძლებელი გახდა მეტად რეაქციული არაპარამაგნიტური მოლეკულების – აზოტის ჟანგისა და რეაქციული ჟანგბადის (სუპეროქსიდ და ჰიდროქსილრადიკალების) განსაზღვრა.

## 2. კვლევის მასალა და მეთოდები

### 2.1. კვლევის მასალა

ჩვენს მიერ გამოკვლეული იყო რეპროდუქციული ასაკის 167 ქალი, რომელთაც 2003-2005 წლებში მომართეს ი. ჟორდანიას სახ. ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიის კაბინეტს.

თავდაპირველად კოლპოსკოპიური გამოკვლევისას საშვილოსნოს ყელზე, საშოსა და გარეთა სასქესო ორგანოებზე HPV-ით გამოწვეული კონდილომატოზის არსებობა წარმოადგენდა საკვლევ ჯგუფში პაციენტების განთავსების კრიტერიუმს. ამის საფუძველზე საკვლევ ჯგუფში შეირჩა 143 პაციენტი, რომლებიც გამოკითხული იყვნენ სპეციალურად შემუშავებული ანკეტით, რომელიც მოიცავდა კლინიკო-სოციალურ მაჩვენებლებს, ანამნეზურ მონაცემებს, გინეკოლოგიურ პათოლოგიებს და HPV-ინფექციის რისკ-ფაქტორებს. პარალელურად ტარდებოდა კოლპოსკოპია და მზადდებოდა მასალა ციტოლოგიური და ჰისტოლოგიური გამოკვლევისათვის.

საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა რანდომიზირებულად შერჩეულმა 24-მა პრაქტიკულად ჯანმრთელმა ქალმა, რომელთაც მომართეს ი. ჟორდანიას სახ. ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის შობადობის რეგულაციის განყოფილებას კონტრაცეპციის შერჩევის მიზნით.

ამრიგად ყველა პაციენტი დაყოფილი იყო 2 ძირითად ჯგუფად:

I ჯგუფი (საკვლევ) – 143 ქალი გენიტალური კონდილომატოზით;

II ჯგუფი (საკონტროლო) – 24 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალი.

ლაბორატორიული გამოკვლევებისათვის მასალას წარმოადგენდა საშვილოსნოს ყელის, საშოს კედლების ლორწოვანის ნაცხი-ანაბეჭდი, ბიოფსიური მასალა, სისხლი.

შემდეგ ეტაპზე ციტოლოგიური გამოკვლევის PAP-მეთოდის შედეგად I ჯგუფი დაიყო 2 ქვეჯგუფად:

Ia ქვეჯგუფი – HPV-ციტოპოზიტიური, რომელშიც შევიდა პაციენტები ციტოლოგიური გამოკვლევისას აღმოჩენილი HPV-ინფექციის არსებობის ძირითადი ციტოლოგიური ნიშნებით.

Ib ქვეჯგუფი – HPV ციტონეგატიური, HPV-ინფექციის არსებობის დამადასტურებელი ციტოლოგიური ნიშნების გარეშე.

## **2.2. გამოკვლევის მეთოდები**

კვლევაში გამოყენებული იყო გამოკვლევის შემდეგი მეთოდები:

1. ზოგადკლინიკური გამოკვლევა.
2. გამოკვლევის სპეციალური მეთოდები:
  - კოლპოსკოპიური გამოკვლევა – საშვილოსნოს ყელის, საშოს კედლების, გარეთა სასქესო ორგანოების მიკროსკოპული გამოკვლევა;
  - საშვილოსნოს ყელიდან, საშოს კედლებიდან და დაზიანებული უბნებიდან აღებული მასალის ციტოლოგიური გამოკვლევა;
  - რეზეცირებული მახვილწვეტიანი კონდილომის და (ან) ბრტყელი კონდილომის, ასევე საშვილოსნოს ყელის ბიოფსიური მასალის ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევა;

- ნაცხის ბაქტერიოსკოპიული გამოკვლევა;
- ნაცხის ბაქტერიოლოგიური გამოკვლევა;
- უროგენიტალური ქლამიდიის, ციტომეგალოვირუსისა და მარტივი ჰერპეს ვირუსის მიმართ IgM და IgG ანტისხეულების გამოკვლევა სისხლის შრატში;
- საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში ჟანგვითი პროცესების გამოკვლევა ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდის საშუალებით.

### 3. სტატისტიკური მეთოდები.

#### **ზოგადი კლინიკური გამოკვლევა**

სასქესო ორგანოების პაპილომავირუსული ინფექციის განვითარების რისკ-ფაქტორების გამოსავლენად პაციენტთა გამოკითხვა ხდებოდა სპეციალურად შედგენილი ანკეტის მეშვეობით. განსაკუთრებული ყურადღება ექცეოდა ანამნეზის შესწავლას, მენსტრუაციული და რეპროდუქციული ფუნქციის თავისებურებებს, სქესობრივი ცხოვრების დაწყების ასაკს, მის ხანგრძლივობას და ინტენსივობას, კონტრაცეპციის მეთოდებს, მავნე ჩვევას – ნიკოტინის მოხმარებას.

პაციენტთა ობიექტური გამოკვლევა მოიცავდა გინეკოლოგიურ გასინჯვას, რომლის დროსაც ყურადღება ექცეოდა გარეთა სასქესო ორგანოების მდგომარეობას, დიდი და მცირე სასირცხო ბაგეების განვითარების ხარისხს, საშოს შესავლის ლორწოვანის ფერს, პათოლოგიური წარმონაქმნების არსებობას, გამონადენის ხასიათს. სარკეებში გასინჯვისას ფასდებოდა საშოს ლორწოვანი, მისი ფერი,

საშვილოსნოს ყელის ფორმა, ზომა, დეფორმაციის ხასიათი, ცერვიკალური არხის გარეთა პირის მდგომარეობა, რამაც საშუალება მოგვცა წინასწარ შეგვეფასებინა პათოლოგიური პროცესის გავრცელების არეალი და მისი გამოვლენა. ამავე დროს იღებოდა მასალა საშვილოსნოს ყელიდან და საშოს კედლებიდან ბაქტერიოსკოპიული და ბაქტერიოლოგიური გამოკვლევისათვის.

ამის შემდეგ ტარდებოდა ვაგინალური ბიძანუალური გასინჯვა შიგნითა სასქესო ორგანოების მდგომარეობის შესაფასებლად.

### კოლპოსკოპიური გამოკვლევა

კოლპოცერვიკოსკოპიური გამოკვლევისათვის გამოიყენებოდა კოლპოსკოპი KC1-01 YXJI 42 (რუსეთი), რომელიც ოპტიკური სისტემის დახმარებით 6-40-ჯერ გადიდებისას საშუალებას იძლევა შევისწავლოთ ვულვა, საშოს კედლები, საშვილოსნოს ყელის საშოსმხრივი ნაწილი, ცერვიკალური არხის ქვედა 1/3 ნაწილი.

გაფართოებული კოლპოსკოპია ტარდებოდა მიღებული მეთოდით, რომელიც გულისხმობს ძმარმყავის 3%-იანი ხსნარისა და ლუგოლის 2-3%-იანი წყალხსნარით დაზიანებული და საექვო უბნების დამუშავებას და ამ სინჯებით გამოწვეული მოვლენების შეფასებას. საშვილოსნოს ყელისა და საშოს კედლების დათვალიერება ტარდებოდა ასევე ფერადი ფილტრის მეშვეობით.

დათვალიერება ტარდებოდა კოლპოსკოპის ორი გადიდებით:

- 6-10-ჯერ გადიდებისას პირველადი დათვალიერება;

– 16-25-ჯერ გადიდება საშუალებას იძლეოდა შეგვეფასებინა გამოსაკვლევ უბნების სისხლძარღვოვანი არქიტექტურა და საერთო მდგომარეობა.

კოლპოსკოპიური გამოკვლევის დასკვნის მისაღებად გამოიყენებოდა კოლპოსკოპიური ტერმინების საერთაშორისო კლასიფიკაცია, რომელიც მიღებული იქნა 1990 წელს ქ. რომში საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიისა და კოლპოსკოპიის VII საერთაშორისო კონგრესზე (14).

### **ციტოლოგიური გამოკვლევა – PAP-smear test**

კოლპოსკოპიური დაკვირვების ქვეშ ხდებოდა მასალის აღება ნაცხის ციტოლოგიური გამოკვლევისთვის სპეციალური ჯაგრისის (cervix brush) გამოყენებით. ციტოლოგიური მასალა აღებულ იქნა ცერვიკალური არხიდან, მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის გარდამავალი ზონიდან, საშვილოსნოს ყელის საშოსმხრივი ნაწილიდან. აღებული მასალა თანაბრად ნაწილდებოდა სასაგნე მინაზე, ფიქსაციისთვის ვიყენებდით 70%-იან სპირტს, რის შემდეგაც მასალა იღებებოდა პაპანიკოლაუს (George N. Papanicolaou 1941) მეთოდით. (რეაქტივები – ფირმა Bio-Optica, Milano).

ამ მეთოდით ნაცხის პირველი შეღებვა ხდებოდა ტუტე საღებავით-ჰემატოქსილინით, რომლის აქტიურ კომპონენტს წარმოადგენს ჰემატეინი, რომელიც შეიცავს ლითონთა იონებს და უკავშირდება დნმ-ის და რნმ-ის ანიონებს. სუფთა ჰემატეინი მეტალების გარეშე



წარმოადგენს მჟავა საღებავს და უკავშირდება ბირთვული პროტეინების არგინინს. ჰემატოქსილინი ბირთვის დნმ-ს, რნმ-ს და ციტოპლაზმას ღებავს ლურჯ ფერში. ჰემატოქსილინის შემდეგ მაშინვე გამოიყენებოდა ნარინჯისფერი საღებავი: ორანჟ-G. იგი არის მჟავა ცილოვანი საღებავი და ღებავს პიკნოზურ ბირთვებს, ერთროციტებს, მაღალდიფერენცირებული კარცინომის პარაკერატოზულ უჯრედებს. HPV-ით დაზიანებულ უჯრედებს იგი ღებავს ყვითელ-ნარინჯისფრად.

ჰემატოქსილინის და ნარინჯისფერი საღებავის შემდეგ გამოყენებულ იქნა ეოზინი – სუფთა მჟავა საღებავი, რომელიც უკავშირდება ძირითადად ბირთვაკების პროტეინებს. ეოზინისა და ნათელი მწვანე საღებავის თანხვედრისას არ ხდება ციტოპლაზმის ფერების შერწყმა: უჯრედების ნაწილი იღებება წითლად, ნაწილი – მწვანედ, რომელიც ხშირად გვხვდება პაპილომავირუსული ინფექციის დროს უჯრედის გარქოვანების დარღვევისას. ნათელი მწვანე საღებავი ამფოტერულია, იგი შეიცავს როგორც ტუტე, ასევე მჟავა ფრაქციებს, რომელიც ღებავს ძირითადად შუამდებარე, მეტაპლაზიური და ცილინდრული უჯრედების ციტოპლაზმას.

შეღებილი ნაცხების მიკროსკოპიული (სინათლის მიკროსკოპი Carl Zeiss – Jena - გერმანია 40-ჯერ და 90-ჯერ გადიდებით) დათვალიერებით ისაზღვრებოდა შემდეგი ციტოლოგიური ნიშნები: მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის უჯრედთა რაოდენობა ამა თუ იმ შრის უჯრედების უპირატესობით, ამ უჯრედებში დისკარიოზის არსებობა, ანთებითი ელემენტების რაოდენობა, მიკროფლორის შემადგენლობა და რაოდენობა, ცილინდრული ეპითელის უჯრედების რიცხვი, უჯრედების განვითარების ფაზები (პროლიფერაცია ან

სეკრეცია), ამ უჯრედებში დისკარიოზი და ბირთვის პოლიმორფიზმი. განსაკუთრებული ყურადღება ექცეოდა ციტოლოგიურ მასალაში კოილოციტების არსებობას, მის რაოდენობას, ასევე ჰიპერკერატოზის, დისკერატოზის, ატროფიის გამოვლენას. უჯრედებში დისკარიოზის ხარისხთან დაკავშირებით განვასხვავებდით მსუბუქ, ზომიერ და მძიმე დისპლაზიას.

ციტოლოგიური მასალის დიაგნოსტიკა ხდებოდა Bethesda 2001-ის საერთაშორისო ციტომორფოლოგიური კლასიფიკაციით.

ეს კლასიფიკაცია დაფუძნებულია სხვადასხვა პათოგენური აგენტით გამოწვეული ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელიური დაზიანების ხარისხზე (Squamous Intraepithelium Lesion – SIL). ციტოლოგიურად გამოყოფენ ეპითელიუმის აღნიშნული დაზიანების 2 ხარისხს – დაბალს და მაღალს (Low and High grade Squamous Intraepithelial Lesion): დაბალი ხარისხი LSIL – გვხვდება HPV-ის ნებისმიერი სეროტიპით ინფიცირების და ჰისტოლოგიურად დამტკიცებული მსუბუქი დისპლაზიის დროს (CIN1), მაღალი ხარისხი HSIL – გვხვდება ზომიერი და მძიმე დისპლაზიის (CIN 2-3), ასევე ინვაზიური კარცინომის და HPV-ის 16, 18 სეროტიპებით ინფიცირებისას.

### ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევა

გენიტალური კონდილომატოზის არსებობისას ჰისტოლოგიური გამოკვლევა ჩაუტარდა საკვლევო ჯგუფის ყველა პაციენტს. კოლპოსკოპის კონტროლის ქვეშ ხდებოდა მახვილწვეტიანი კონდილომის რეზექცია ქირურგიული დანის საშუალებით და

საშვილოსნოს ყელისა და ბრტყელი კონდილომის დამიზნებითი ბიოფსია სპეციალური საბიოფსიო კონხოტომის საშუალებით.

ბიოფსიური მასალა ფიქსირდებოდა ნეიტრალური ფორმალინის 10%-იან ხსნარში, შემდეგ ხდებოდა აღმავალი კონცენტრაციის სპირტით მისი გაუწყლოვნება, ბოლოს კი – ქსოვილის ფრაგმენტების ჩაყალიბება პარაფინში. მიკროტომით ხდებოდა პარაფინებული მასალის 4-5 მკმ სისქის ანათლების დამზადება, ჰემატოქსილინ-ეოზინით და პიკროფუქსინით მისი შეღებვა ვან გიზონის მიხედვით. მიკროსკოპია ხდებოდა სინათლის მიკროსკოპით (Carl Zeiss-Jena გერმანია) 40 ჯერ და 90-ჯერ გადიდებით. პათომორფოლოგიური გამოკვლევის შედეგების შეფასება ხდებოდა ზოგადი კლასიფიკაციით.

### **ბაქტერიოსკოპიული გამოკვლევა**

ნაცხის ბაქტერიოსკოპიული გამოკვლევა ჩაუტარდა ყველა პაციენტს საშვილოსნოს ყელის, საშოსა და ურეთრის მიკროეკოლოგიის – მიკროცენოზის შესასწავლად ზოგადად აღიარებული მეთოდის მიხედვით, რომელიც ეყრდნობა გრამის წესითა და მეთილენის ლილით შეღებილი ნაცხების მიკროსკოპიას. საშოს ნაცხის ფლორის შეფასება ხდებოდა ხერმლინის უნიფიცირებული სქემის მიხედვით და გრამდადებითი (+) კოკების პათოგენური და პირობით პათოგენური ბაქტერიების, უმარტივესების, სოკოს განსაზღვრა.

## ბაქტერიოლოგიური გამოკვლევა

ნაცხის ბაქტერიოლოგიური გამოკვლევა ჩაუტარდა ყველა პაციენტს მიკროორგანიზმების იდენტიფიკაციისა და სხვადასხვა ანტიბიოტიკის მიმართ მგრძობელობის განსაზღვრის მიზნით. მასალის აღება ხდებოდა ცერვიკალური არხიდან და პათოლოგიური კერიდან სტერილური ბამბის ტამპონის საშუალებით, რომელიც შემდეგ თავსდებოდა სტერილურ სინჯარაში. მიკროორგანიზმების სუფთა კულტურების იდენტიფიკაციისა და გამოყოფისთვის გამოიყენებოდა სხვადასხვა ნიადაგები, გამოკვლევა მთავრდებოდა ანტიბიოტიკების მიმართ მიკროორგანიზმების მგრძობელობის განსაზღვრით.

იმუნოლოგიური გამოკვლევას უროგენიტალური ქლამიდიის, ციტომეგალოვირუსის, მარტივი ჰერპეს ვირუსის მიმართ IgM და IgG ანტისხეულების გამოკვლევა სისხლის შტარში წარმოებდა იმუნოფერმენტული ELIZA-Units (EU) მეთოდით "Human"-ის ფირმის დიაგნოსტიკუმების გამოყენებით.

რიგ შემთხვევებში ქლამიდიის, გონორეის და ურეაპლაზმის დნმ-ის დეტექცია ხდებოდა პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით.

პაციენტთა ზოგადი გამოკვლევის მიზნით ხდებოდა უნაყოფობისა და ენდოკრინული გენეზის დაავადებების მიზეზების დადგენა სისხლში ჰორმონების სეკრეციის დონის განსაზღვრის იმუნოფერმენტული მეთოდის გამოყენებით (გერმანული "Human"-ის ფირმის კიტ-ნაკრებები).

მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ულტრაბგერითი გამოკვლევა ტარდებოდა აბდომინალური და (ან) ვაგინალური მრიცხველებით „ Ausonics» და Kretz 8800» (GAIA) ფირმის აპარატების გამოყენებით.

### საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანის სპექტროსკოპული კვლევა ეპრ-მეთოდის გამოყენებით

საკვლევი ჯგუფის 78 პაციენტში და საკონტროლო ჯგუფის 17 პაციენტში გამოკვლეული იყო ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდის საშუალებით საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები, როგორცაა, თავისუფალი NO, ჟანგბადის რეაქციული ფორმები (სუპეროქსიდრადიკალი,  $O_2^-$ ) და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის (პეროქსიდრადიკალი,  $LOO^-$ ) პროდუქტები.

ეპრ მეთოდს საფუძვლად უდევს ზემადალი სიხშირის მიკროტალღური გამოსხივების შთანთქმა არაკომპენსირებული მაგნიტური მომენტის მქონე პარამაგნიტური ნაწილაკების მიერ.

საშვილოსნოს ყელიდან და საშოდან აღებულ ლორწოს ნიმუშებს ვათავსებდით 0,5 სმ დიამეტრის 1-1,5 სმ სიგრძის პოლიეთილენის კონტეინერებში და ვყინავდით თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე ( $-196^{\circ}C$ ). კვარცის დიუარის გამოყენებით ნიმუშებს ვათავსებდით რადიოსპექტრომეტრ PЭ 1307 (რუსეთი)-ის რეზონატორში. კომპიუტერული პროგრამის და თვითმწერი ხელსაწყოების საშუალებით ვიღებდით ეპრ სიგნალების ჩანაწერს.

ცერვიკალურ ლორწოში თავისუფალი აზოტის ოქსიდის (NO) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს – ნატრიუმის

დიეთილდიტიოკარბამატს (DETC) (SIGMA) 1 მლ სითხეზე 1,75 მგ დოზით. სუპეროქსიდრადიკალების შემცველობის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს 5,5დიმეთილ-1-პიროლინ-N-ოქსიდს (DMPO) (SIGMA) 1 მლ სითხეზე – 5 mM დოზით, ხოლო პეროქსიდრადიკალების განსაზღვრისათვის გამოიყენებოდა სპინ-ხაფანგი  $\alpha$ -ფენილ-tert-ბუტილნიტრონი (PBN) (SIGMA) 1 მლ. სითხეზე – 50 მგ PBN დოზით.

მიღებული მონაცემების დამუშავება ხდებოდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით სტიუდენტის კრიტერიუმის გამოყენებით.

### *2.3. მასალის სტატისტიკური დამუშავება*

მიღებული შედეგები დამუშავდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდის გამოყენებით სტიუდენტის კრიტერიუმის მეშვეობით. აგრეთვე გამოყენებულ იქნა კორელაციის მეთოდები. საშუალო არითმეტიკულის გამოთვლა წარმოებდა ფორმულით  $M = \sum VP/n$ , ხოლო საშუალო ცდომილების გამოთვლა ხდებოდა  $\delta = \sqrt{\sum Pa^2/n}$  ფორმულის გამოყენებით, სადაც:

P – დაკვირვებათა თითოეული ვარიანტის სიხშირეა;

n – დაკვირვებათა რიცხვი;

$\delta$  – საშუალო არითმეტიკულიდან;

a – გადახრა საშუალო არითმეტიკულიდან.

შეფარდებითი მაჩვენებლების საშუალო შეცდომების გამოსათვლელად გამოყენებულ იქნა ფორმულა  $ma = \sqrt{P(100-P)/n}$ , სადაც:

P – არის მაჩვენებლის სიდიდე, n – დაკვირვების რიცხვი.

ნდობის კოეფიციენტი  $[t]$  ისაზღვრებოდა შემდეგი ფორმულით  $t = P_1 - P_2 / \sqrt{m_1 m_2}$ , სადაც  $P_1$  და  $P_2$  საშუალო არითმეტიკული ან შეფარდებითი მაჩვენებელია, ხოლო  $m_1$  და  $m_2$  მათი საშუალო შეცდომა. ნდობის კოეფიციენტი განისაზღვრა სტიუდენტის ცხრილით. სხვაობათა სარწმუნოობა აღინიშნება იმ შემთხვევაში, თუ  $P < 0,05$ .

### 3. საკუთარი გამოკვლევის შედეგები

#### 3.1. მასალის კლინიკური ანალიზი

ჩვენს მიერ შესწავლილი იყო 446 პაციენტი, რომელთაც მომართეს ი. ჟორდანიას სახ. ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიის-კოლპოსკოპიის კაბინეტს 2003-2005 წლებში. მათგან გამოიყო საკვლევი ჯგუფი – 143 პაციენტი, რომელმაც შეადგინა პირველად მომართული პაციენტების 32 %. საკვლევი ჯგუფის პაციენტებს აღენიშნათ HPV-ინფექციისათვის დამახასიათებელი კლინიკური ნიშნები – საშვილოსნოს ყელისა და საშოს კედლების მახვილწვეტიანი და ბრტყელი კონდილომები. საკონტროლო ჯგუფი კი შეადგინა 24-მა პრაქტიკულად ჯანმრთელმა ქალმა, რომლებმაც მომართეს შობადობის რეგულაციის კაბინეტს კონტრაცეპციის შესაბამისი მეთოდის ასარჩევად და ჩაუტარდათ საკონტროლო გამოკვლევები.

საკვლევი ჯგუფის პაციენტთა საშუალო ასაკი მერყეობდა 17-დან 53 წლამდე. პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა  $31,8 \pm 7,4$  წ. პაციენტთა ასაკი სტანდარტიზებული იყო 5 წლიანი ინტერვალით (გამონაკლისია პირველი ჯგუფი – მოზარდთა ასაკის 17-19 წლის პაციენტები) და

წარმოდგენილია შემდეგი 7 ინტერვალით: 17-19, 20-24, 25-29; 30-34; 35-39; 40-44, 45 წ და ზევით.

საკონტროლო ჯგუფის პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 24-დან 45 წლამდე. პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 33,8±6,3 წ. (ცხრილი №1).

### პაციენტთა განაწილება ასაკის მიხედვით

ცხრილი №1

ასაკობრივი ჯგუფები	I ჯგუფი (n=143) საკვლევი		II ჯგუფი (n=24) საკონტროლო	
	აბს.	%	აბს.	%
17-19 წწ.	4	2,8	-	-
20-24 წწ.	16	11,2	1	4,2
25-29 წწ.	37	25,9	6	25
30-34 წწ.	44	30,8	7	19,2
35-39 წწ.	22	15,4	5	20,8
40-44 წწ.	13	9,1	4	16,7
45 წ. და ზევით	7	4,9	1	4,2
სულ	143	100	24	100

როგორც ცხრილიდან ჩანს, HPV-ინფექციის მაღალი სიხშირე აღინიშნა 25-29 და 30-34 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში და შეადგინა შესაბამისად 25,9% და 30,8%. სიხშირის ასეთი მაღალი დონე ამ ასაკობრივ ჯგუფებში აიხსნა იმით, რომ გამოკვლეული კონტინგენტი შეადგენს სექსუალურად აქტიურ ქალებს, რომლებიც ხშირად მიმართავენ სამკურნალო დაწესებულებას. უფროს ასაკობრივ ჯგუფში



ინფიცირებულთა შემცირება დაკავშირებულია სექსუალური აქტივობის დაქვეითებასთან, ერთი სქესობრივი პარტნიორის არსებობასთან და შესაძლებელია ანტიპაპილომავირუსული იმუნიტეტის გაზრდასთან.

სექსუალური სტატუსის შეფასება უშუალოდ დაკავშირებულია სოციალური და სქესობრივი ცხოვრების ფაქტორებთან, რომლებიც პირდაპირ კავშირშია პაპილომავირუსული ინფექციის გავრცელებასთან.

სოციალური სტატუსის გაანალიზებამ აჩვენა, რომ მოსამსახურეს შეადგენდა 62 პაციენტი (43,4%), თითქმის იგივე რაოდენობა – 68 (47,6%) იყო უმუშევარი, სტუდენტი – 13 (9,1%) პაციენტი. (ცხრილი №2)

### პაციენტთა სოციალური სტატუსი

ცხრილი №2

	I ჯგუფი (n=143)		II ჯგუფი (n=24)	
	აბს.	%	აბს.	%
ქალაქში მცხოვრები	89	62,2	16	66,6
სოფელში მცხოვრები	54	37,8	8	33,3
მოსამსახურე	62	43,4	14	58,3
სტუდენტი	13	9,1	4	16,6
დიასახლისი უმუშევარი	68	47,5	6	25

ქალაქში მცხოვრები შეადგენდა 62,2%-ს, სოფლად მცხოვრები – 37,8%-ს.

გამოკვლევულთა თითქმის 70% არასაკმარისად იყო ინფორმირებული HPV-ინფექციის და მისი გადაცემის გზებზე.

გამოკვლევებმა აჩვენეს, რომ გამოკვლევულთა უმრავლესობამ 62-მა პაციენტმა (43,3%) აღნიშნა სქესობრივი ცხოვრების დასაწყისი 17-20 წლამდე ასაკში, 25-მა (17,5%) – 16 წლამდე ასაკში, 29-მ (20,3%) 21-24 წლის ასაკში და 27-მა (18,9%) – 25 წელზე ზევით.

გამოკვლევის მომენტში პაციენტთა 95,8% (137) ცხოვრობდა სექსუალური ცხოვრებით, ჰყავდა სქესობრივი პარტნიორი, 6 პაციენტს (4,2%) არ ჰყავდა პარტნიორი (ქვრივი, განქორწინებული).

ყურადღებას იქცევს ის ფაქტი, რომ პაციენტთა 1/4-ს პოტენციურად შეეძლოთ ჰყოლოდათ 1-ზე მეტი სქესობრივი პარტნიორი ან ჰქონოდათ შემთხვევითი სქესობრივი კონტაქტი, რაც წარმოადგენს HPV-ინფექციის განვითარების მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს.

სექსუალური აქტივობის კრიტერიუმად შეფასდა სქესობრივი კავშირების რეგულარობა და სიხშირე: კვირაში 4-ჯერ და მეტად სქესობრივი კონტაქტით ცხოვრობა 15 პაციენტი (10,5%), კვირაში 2-3-ჯერ – 78 (56,9%), კვირაში 1-ჯერ – 36 (25,2%), თვეში 2 ჯერ – 8 (5,6%).

კონტრაცეპციის ზემოქმედების შესახებ მონაცემები HPV-ინფექციის განვითარებაზე სხვადასხვაგვარია (ცხრილი №3).

**შობადობის სარეგულაციოდ გამოყენებული  
თანამედროვე მეთოდები**

ცხრილი №3

კონტრაცეპციის მეთოდები	I ჯგუფი (n=143)		II ჯგუფი (n=24)	
	აბს.	%	აბს.	%
კოკ	8	5,6	1	4,2
კონდომი	14	9,8	3	12,5
სშს	11	7,7	2	8,3
ნორპლანტი	1	0,7	1	4,2
სულ	34	23,8	7	29,2

გამოკვლევულთა შორის მხოლოდ 34 პაციენტი (23,8%) იყენებდა კონტრაცეპციის სხვადასხვა მეთოდს, ამათგან კომბინირებულ ორალურ კონტრაცეპტივებს იყენებდა 8 პაციენტი (5,6%), 14 პაციენტი (9,8%) უპირატესობას ანიჭებდა კონდომს, 11 პაციენტი (7,7%) იყენებდა საშვილოსნოსშიგა საშუალებას. მხოლოდ 1 პაციენტს იმპლანტირებული ჰქონდა ნორპლანტი, 76,2% არ იცავდა თავს ორსულობისაგან.

მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენება დაკავშირებულია საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარებასთან, ჯერ კიდევ საკამათოა. ქალები, რომლებიც იყენებენ ორალურ კონტრაცეპტივებს, სექსუალურად უფრო აქტიურნი არიან, არ ხმარობენ სპერმიციდებს და კონტრაცეპციის ბარიერულ მეთოდებს და ამიტომ უფრო მეტად იმყოფებიან სქესობრივი გზით გადამცემი ინფექციების ზემოქმედების ქვეშ.

პაპილომაავირუსული ინფექციით პაციენტთა ეპიდემიოლოგიური ნიშნების უმრავლესობა ემთხვევა საკონტროლო ჯგუფის

მახასიათებლებს. ეს ეხება სქესობრივი ცხოვრების დაწყების ასაკს, მის ხასიათს და ინტენსივობას.

რიგ ავტორთა შრომებში გაანალიზებულია HPV-ინფექციის განვითარებასა და მის სიმძიმეზე ისეთი მავნე ფაქტორების ზემოქმედება, როგორცაა თამბაქოს მოხმარება. გამოკითხვის შედეგად აღმოჩნდა, რომ საკვლევო ჯგუფის 49 პაციენტი (34,3%) აქტიურად მოიხმარს თამბაქოს და 13-მა პაციენტმა (9%) გამოკვლევის მომენტისათვის სიგარეტის მოწევას თავი დაანება.

საკონტროლო ჯგუფში სიგარეტს აქტიურად ეწეოდა 4 პაციენტი, რამაც შეადგინა 16,6 %.

ამგვარად, ყოველი მესამე ქალი საკვლევ ჯგუფში იმყოფებოდა HPV-ინფექციის განვითარების ამ რისკ-ფაქტორის ქვეშ.

საინტერესოა ის ფაქტი, რომ I ჯგუფში 49 მწველიდან 22პაციენტს (44,9%) დაუდგინდა CIN-ის სხვადასხვა ხარისხი, ე.ი. ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის ჯგუფში ჭარბობდა მწველი ქალები (73,3%).

ანამნეზის შეგროვებისას ყურადღება გამახვილდა კვლევაში მონაწილე პაციენტების სქესობრივი პარტნიორების ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე. ყველაზე მეტად ჩვენ გვაინტერესებდა პარტნიორ მამაკაცებში ანოგენიტალურ არეში კონდილომების არსებობა. ანამნეზური გამოკვლევით, HPV-ით დასნებოვნებულია სქესობრივი პარტნიორების თითქმის 1/4, რომელიც საკმაოდ მაღალი მაჩვენებელია, მაგრამ ჩვენ ვერ შევძელით მეუღლეებთან გასაუბრება მათი გენიტალური პრობლემებისა და სქესობრივი პარტნიორების რიცხვზე.

პაციენტთა გამოკითხვისას არსებული ჩივილების გაანალიზებისას HPV-ინფექციის განსაკუთრებულ პათოგნომურ ნიშანს წარმოადგენდა დისპარენურია, რომელიც აღენიშნა 13 პაციენტს (9,1%), სქესობრივი კონტაქტის დროს სისხლიან გამონადენს აღნიშნავდა 3 პაციენტი (2,1%). თითქმის ყველა პაციენტის მიერ ჩამოთვლილი ჩივილები, როგორცაა, ქავილი, წვა და ჭარბი გამონადენი საშოდან ძირითადად დაკავშირებული იყო თანმხლებ სქესობრივი გზით გადამდებ სხვა ინფექციებთან.

ანამნეზის შეგროვებისას ყურადღება გამახვილებული იყო მენსტრუაციული ციკლის ხასიათზე: მენარხეზე, მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობაზე, დარღვეულ მენსტრუაციულ ციკლზე (ცხრილი №4).

პაპილომავირუსული ინფექციის არსებობის დროს მენსტრუაციული ფუნქციის განსაკუთრებული თავისებურება არ გამოვლინდა, რადგან ქალთა უმრავლესობას აღენიშნებოდა თანმხლები გინეკოლოგიური დაავადება, რომლებსაც თავისთავად შეეძლოთ ემოქმედათ მენსტრუაციული ციკლის ხასიათზე.

მიღებული მონაცემების ანალიზის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ პაციენტთა გარკვეულ კონტინგენტში გვიანი მენარხის არსებობა და მენსტრუაციული ციკლის ხასიათის ცვლილებები მიუთითებს სქესობრივი განვითარების შეფერხებაზე და მენსტრუაციული ციკლის მარეგულირებელი – ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-გონადური სისტემის არამდგრადობაზე. ხოლო მენსტრუაციული ფუნქციის თავისებურებანი HPV-ით ინფიცირებულებში საშვილოსნოს

ყელის ფონური და კიბოსწინარე დაავადებებით არსებით როლს არ თამაშობს.

### გამოკვლევულ პაციენტთა მენსტრუაციული ფუნქციის თავისებურებანი

ცხრილი №4

მენსტრუაციული ციკლის ხასიათი		I ჯგუფი (n=143)		II ჯგუფი (n=24)	
		აბს.	%	აბს.	%
მენახრე	11-12 წწ.	33	23,1	4	16,7
	14-15 წწ.	95	66,4	17	70,8
	15 წ. და ზევით	15	10,5	3	12,5
მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობა	21-26 დღე	18	12,6	4	16,7
	27-30 დღე	83	58	15	62,5
	31-35 დღე	9	6,3	2	8,3
	არარეგულარული	33	23,1	3	12,5
მენსტრუაციული გამონადენის ხანგრძლივობა	3-5 დღე	121	84,6	19	79,2
	5დღეზე მეტი	22	15,4	5	20,8
მენსტრუაციული გამონადენის ხასიათი	სუსტი ინტენსივობის	17	11,9	3	12,5
	ზომიერი ინტენსივობის	105	73,4	17	70,8
	ძლიერი ინტენსივობის	21	14,7	4	16,7
მტკივნეულობა	უმტკივნეულო	112	78,3	18	75
	მტკივნეული	31	21,7	6	25
დარღვეული მენსტრუაციული ციკლის ხასიათი	არ არის დარღვეული	110	76,9	19	79,2
	მეტრორაგია	12	8,4	1	4,1
	ოლიგომენორეა	15	10,5	3	12,5
	ამენორეა	6	4,2	-	-

რეპროდუქციული ფუნქციის ანალიზმა აჩვენა, რომ საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში ორსულობისა და მშობიარობის მაჩვენებლები საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ნაკლებია, შესაბამისად ორსულობა 84,6% და 91,7%-ში, მშობიარობა – 78,3% და 91,7%-ში. მშობიარობისა და მშობიარობის შემდგომი პერიოდის გართულებების ანალიზისას უნდა აღინიშნოს, რომ რბილი სამშობიარო გზების ტრავმატიზმი, კერძოდ, მშობიარობისას საშვილოსნოს ყელის ჩახევა აღინიშნა 16,1%-ში, საკონტროლო ჯგუფში შესაბამისად – 8,9%, მშობიარობის შემდგომი ენდომეტრიტი 3 შემთხვევაში (2,1%), მშობიარობის შემდგომი სისხლდენა 5 შემთხვევაში (3,5%), საკონტროლო ჯგუფში ენდომეტრიტი და მეტრორაგია არ აღინიშნა (ცხრილი № 5).

## რეპროდუქციული ფუნქციის თავისებურებანი

ცხრილი №5

		I ჯგუფი (n=143)		II ჯგუფი (n=24)	
		აბს.	%	აბს.	%
ორსულობა		121	84,6	22	91,7
ორსულობა არ ჰქონდათ		22	15,4	2	8,3
მშობიარობა		112	78,3	22	91,7
1 მშობიარობა		32	22,4	7	29,2
2 მშობიარობა		47	32,9	16	66,6
3 და მეტი მშობიარობა		8	5,6	1	4,2
საკეისრო კვეთა		9	6,3	1	4,2
საშვილოსნოსგარე ორსულობა (მილისმიერი)		7	4,9	1	4,2
თვითნებითი აბორტი		14	9,8	2	8,3
ხელოვნური აბორტი		52	36,4	5	20,8
აქედან	1-5	35	24,5	3	12,5
	6-10	10	7	2	8,3
	10- ზე მეტი	7	4,9	-	-
ხელოვნური აბორტი არ გაკეთებულა		69	48,2	19	79,2
მშობიარობის გართულელები	მეტრორაგია	5	3,5	3,5	-
	საშვ. ყელის ჩახევა	23	16,1	2	8,3
	მშობიარობის შემდგომი ენდომეტრიტი	3	2,1	-	-



საკმაოდ მაღალია ხელოვნური აბორტის მაჩვენებლები (36,4%) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (20,8%), რაც ასევე იწვევს საშვილოსნოს ყელის ტრავმას.

საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა II-ადი უშვილობის მაღალი პროცენტი, რომელიც განპირობებული იყო ნაადრევი მშობიარობით (2,1%), თვითნებური აბორტით (2,8%) და მკვდრადშობადობით (1,4%) (ცხრილი №6).

### რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევები

ცხრილი №6

რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევათა სახეები		საკვლევი ჯგუფი (n=143)		საკონტროლო ჯგუფი (n=24)	
		აბს.	%	აბს.	%
უშვილობა		31	21,7	-	-
I-ადი უშვილობა		22	15,4	-	-
II-ადი უშვილობა		9	6,3	-	-
II-ადი უშვილობის გამოვლინებები	ნაადრევი მშობიარობა	3	2,1	-	-
	თვითნ. აბორტი	4	2,8	-	-
	მკვდრადშობადობა	2	1,4	-	-

გაანალიზებული იქნა რეპროდუქციული სისტემების ენდოკრინული და ანთებითი გენეზის დაავადებათა სტრუქტურა და სიხშირე. ეს დაავადებები შედეგია იმ ფაქტორების ზემოქმედებისა, რომლებიც მოქმედებენ ქალის რეპროდუქციული სისტემის სხვადასხვა რგოლზე და კერძოდ, HPV-ინფექციის მიმართ ტროპულ ორგანოებზე: საშვილოსნოს ყელზე, საშოს კედლებზე, ვულვაზე. აღნიშნული

დაავადებები ასევე გავლენას ახდენენ როგორც საერთოდ ორგანიზმის, ასევე ქსოვილოვან იმუნიტეტზე.

ენდოკრინული გენეზის დაავადებებს შორის წამყვანი ადგილი უჭირავს საკვერცხეების ფუნქციის დარღვევებს – 23,1%, რომელიც საკმაოდ აღემატება საკონტროლო ჯგუფის ამავე მაჩვენებელს – 8,3%. საკვერცხეების დისფუნქცია თავისთავად გამოწვეულია ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ-გონადური სისტემის დისბალანსით: ჰიპერპროლაქტინემია – 9,1%, აგს – 4,9% (ცხრილი №7).

### რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევები და მათი სიხშირე

ცხრილი №7

რეპროდუქციული ფუნქციის დაავადებები		I ჯგუფი (n=143)		II ჯგუფი (n=24)	
		აბს.	%	აბს.	%
ენდოკრინული გენეზის	საკვერცხეების დისფუნქცია	33	23,1	2	8,3
	ჰიპერპროლაქტინემია	13	9,1	1	4,1
	აგს	7	4,9	-	-
	საკვერცხის კისტა	9	6,3	1	4,1
	ენდომეტრიოზი	20	14	1	4,1
	საშვილოსნოს მიომა	18	12,6	2	8,3
	ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია	8	5,6	-	-
	ენდომეტრიუმის პოლიპი	7	4,9	1	4,1
	ენდოცერვიქსის პოლიპი	2	1,4	-	-
	სარძევე ჯირკვლის დაავადებები	11	7,7	1	4,1
	ითი გენეზი	ქრ. სალპინგოოოფორიტი	29	20,3	3
ქრ. ენდომეტრიტი		5	3,5	-	-

	კოლპიტი, ენდოცერვიციტი	126	88,1	7	29,2
--	------------------------	-----	------	---	------

როგორც ცხრილი №7-დან ჩანს, საკმაოდ მაღალია შედარებითი ჰიპერესტროგენიით გამოწვეული დაავადებების სიხშირე: ენდომეტრიოზი – 14%, საშვილოსნოს მიომა – 12,6%, ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია – 5,6%, ენდომეტრიუმის პოლიპი – 4,9 %. საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მაღალი აღმოჩნდა სარძევე ჯირკვლის დაავადებებიც – 7,7%.

ანალიზის დროს ყურადღებას იპყრობს საშვილოსნოს დანამატების, სასქესო ორგანოების ქვედა ტრაქტის სპეციფიკური და არასპეციფიკური ანთებითი დაავადებების მაღალი სიხშირე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით: ქრონიკული სალპინგოოფორიტის დიაგნოზი დაესვა 29 პაციენტს (20,3%), კოლპიტი-ენდოცერვიციტი – 126 პაციენტს (88,1%), ქრონიკული ენდომეტრიტი – 5 პაციენტს (3,5%). საკონტროლო ჯგუფში შესაბამისი მაჩვენებლები იყო: ქრონიკული სალპინგოოფორიტი – 3 პაციენტი (12,5%), კოლპიტი-ენდოცერვიციტი – 7 პაციენტი (29,2%). ქრონიკული ენდომეტრიტი საკონტროლო ჯგუფში არ აღინიშნა.

ამგვარად, ჩატარებული ანალიზის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ HPV-ინფექციის მქონე პაციენტთა გინეკოლოგიური ანამნეზი დამძიმებულია გენიტალიების ზედა და ქვედა ტრაქტის ანთებითი დაავადებებით. სხვა გინეკოლოგიური დაავადებების სიხშირე გამოსაკვლევ პაციენტებში პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფისაგან.

გამონაკლისს შეადგენს საშოსა და საშვილოსნოს ყელის ერთობლივი ანთებითი მდგომარეობა, რამაც ჯამში მოგვცა 88,1%, რაც საკონტროლო ჯგუფში არ დაფიქსირდა.

აღნიშნული მდგომარეობა მიუთითებს გარკვეულ როლზე HPV-ით სასქესო გზების დაზიანებაზე, დაზიანების მაღალ ხარისხზე, როგორც აღმავალ ინფექციაზე.

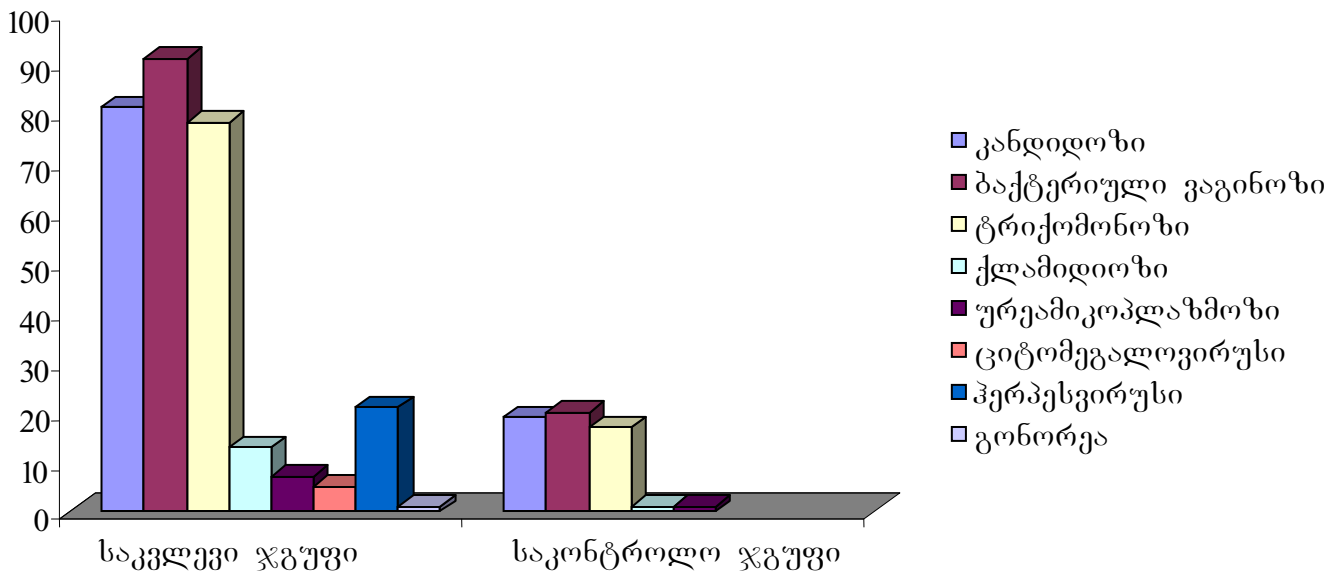
ამასვე ადასტურებს HPV-სთან ასოცირებული საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების დროს პრაქტიკულად ყველა პაციენტში ვაგინალური მიკროფლორის ცვლილებები, გამოხატული ლაქტო- და ბიფიდობაქტერიების რიცხვის შემცირებით, პირობით პათოგენური მიკროორგანიზმების ჭარბი ზრდით.

სქესობრივი გზით გადამცემ ინფექციათა შორის ჩვენს მიერ ჩატარებული გამოკვლევებით HPV-ინფექცია, როგორც მონოინფექცია, საერთოდ არ აღინიშნა. ყველა შემთხვევაში იგი ასოცირებდა ბაქტერიული ან/და ვირუსული ბუნების სხვა უროგენიტალურ ინფექციურ აგენტებთან, ამასთან ყოველთვის ვლინდება ერთდროულად ორი ან მეტი ინფექცია (ცხრილი N<sup>o</sup>8).

## სქესობრივი გზით გადამცემ ინფექციათა სიხშირე

ცხრილი №8

სგგი	I ჯგუფი (n=143)		II ჯგუფი (n=24)	
	აბს.	%	აბს.	%
კანდიდოზი	81	56,6	19	58,3
ბაქტერიული ვაგინოზი	91	63,6	20	62,5
ტრიქომონოზი	78	54,5	17	54,2
ქლამიდიოზი	13	9,1	1	4,2
ურეამიკოპლაზმოზი	7	4,8	1	4,2
ციტომეგალოვირუსი	5	3,5	-	
ჰერპესვირუსი	21	14,7	-	
გონორეა	1	0,7	-	



საკვლევ ჯგუფში კონდილომატოზის მქონე 81 პაციენტს (56,6%) აღმოაჩნდა ვულვოვაგინალური კანდიდოზი, პაციენტების უმრავლესობა უჩიოდა საშოდან გამონადენს, ქავილს გარეთა სასქესო ორგანოების არეში. ლაბორატორიული გამოკვლევებით უმეტესად დადგინდა Candida Albicans-ის პოპულაციები, საკონტროლო ჯგუფში კანდიდოზი აღმოჩნდა 14 შემთხვევაში (58,3%).

ბაქტერიული ვაგინოზი აღმოაჩნდა I ჯგუფის 91 (63,6%) პაციენტს, მათ ძირითად ჩივილს და მთავარ დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმს წარმოადგენდა ჰომოგენური თეთრი ან მორუხო ფერის გამონადენი საშოდან, ზოგიერთ შემთხვევაში ქაფიანიც. ყველაზე ხშირად ნაცხებში აღმოჩნდა გრამუარყოფითი ჩხირები, სტაფილოკოკები, სტრეპტოკოკები.

ტრიქომონადური კოლპიტი აღინიშნა საკვლევ ჯგუფის 78 პაციენტში (54,5%), საკონტროლო ჯგუფში კი – 24-დან 13 პაციენტში (54,2%).

ქლამიდიური ინფექცია აღმოაჩნდა I ჯგუფის 13 პაციენტს (9,1%), ამასთან სპეციფიკური კლინიკური სიმპტომები არ გამოვლინდა. პაციენტები უჩიოდნენ საშოდან ლორწოვან-ჩირქოვან გამონადენს, წვის შეგრძნებას გარეთა სასქესო ორგანოების არეში, იშვიათად – სიმძიმის შეგრძნებას მუცლის ქვედა არეში.

კონდილომატოზიან 7 პაციენტს (4,8%) აღმოაჩნდა ურეამიკოპლაზმა. აღნიშნული დაავადება ხასიათდება მწირი სიმპტომატიკით, წამყვანს და არა აუცილებელ ჩივილს კლინიკურად წარმოადგენდა ვულვისა და ურეთრის არეში წვის შეგრძნება.

ციტომეგალოვირუსისა და მარტივი ჰერპეს ვირუსის ანალიზმა აჩვენა საკვლევ ჯგუფებში მათი საკმაოდ მაღალი სიხშირე:

ციტომეგალოვირუსული ინფექციის 5 შემთხვევა (3,5%), მარტივი ჰერპეს ვირუსული ინფექციის 21 შემთხვევა (14,7%), რაც საკონტროლო ჯგუფში საერთოდ არ აღინიშნა. საკვლევ ჯგუფში გენიტალიების ჰერპესული ინფექციის დამახასიათებელი კლინიკური სურათიც გამოვლინდა, რაც მოიცავდა ვეზიკულურ გამონაყარს ვულვაზე, გარეთა სასქესო ორგანოებზე წვის შეგრძნებას, თხიერ გამონადენს საშოდან.

კანდიდოზის, ქლამიდიოზის, ტრიქომონოზის და შერეული ინფექციის მაღალი სიხშირე ამტკიცებს ამ ინფექციური დაავადებების წარმოშობასა და განვითარებაზე ერთიანი მექანიზმის მოქმედებას, კერძოდ, ორი ან მეტი ინფექციის ფონზე ზოგადი იმუნოდეფიციტის არსებობას.

### ***3.2 კოლპოსკოპიური გამოკვლევა***

კოლპოსკოპიის ჩატარების დროს სასქესო ორგანოების HPV-ინფექციის გამოვლინების ეგზოფიტური ფორმა–მახვილწვეტიანი კონდილომები აღმოაჩნდა საკვლევ ჯგუფის 136 პაციენტს (95,1%), ბრტყელი კონდილომის არსებობა აღინიშნა 26 პაციენტში (18,1%). ამათგან იზოლირებულად მხოლოდ მახვილწვეტიანი კონდილომა კოლპოსკოპიური გამოკვლევისას აღენიშნა 117 პაციენტს (81,8%), მხოლოდ ბრტყელი კონდილომა კი – 7 პაციენტს (4,9%). კომბინირებულად ბრტყელი და მახვილწვეტიანი კონდილომა აღინიშნა 19 პაციენტში (13,3%)

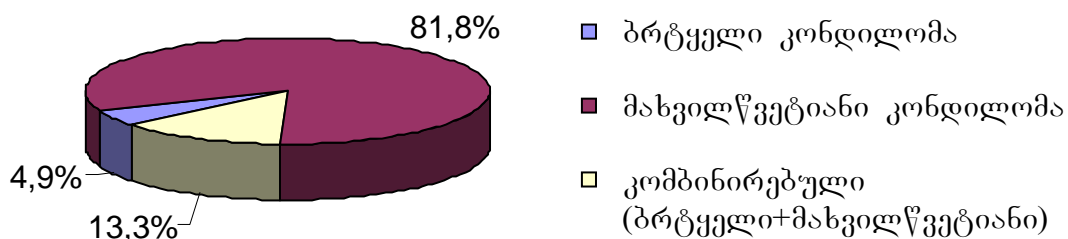
ბოლო ათწლეულის გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ მახვილწვეტიანი კონდილომა დაკავშირებულია HPV-ის დაბალონკოგენურ ტიპებთან,

ხოლო ბრტყელი კონდილომა – HPV-ის მაღალონკოგენურ ტიპებთან (ცხრილი №9).

### კონდილომათა სახეები

ცხრილი №9

ბრტყელი კონდილომა	7	4,9 %
მახვილწვეტიანი კონდილომა	117	81,8 %
კომბინირებული (ბრტყელი+მახვილწვეტიანი)	19	13,3 %



კოლპოსკოპიური კვლევის ჩატარებისას საკვლევ ჯგუფში გარეთა სასქესო ორგანოებისა და საშოს კედლების მახვილწვეტიანი კონდილომა აღმოჩნდა პაციენტთა დიდ უმრავლესობაში – 136 პაციენტში 143-დან, რამაც შეადგინა 95,1%. საშვილოსნოს ყელის მახვილწვეტიანი კონდილომა საკვლევ პაციენტებში არ შეგვხვედრია. მახვილწვეტიან კონდილომას გააჩნდა მისთვის დამახასიათებელი კოლპოსკოპიური სურათი და იგი წარმოადგენდა მოთეთრო ეპითელიურ წარმონაქმნს თითისმაგვარი ან კონუსისებრი წანაზარდებით, ქვეშმდებარე სტრომის სისხლძარღვებით.

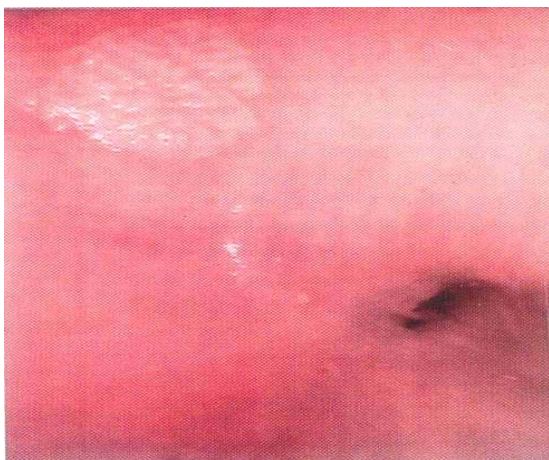
ბრტყელი კონდილომის არსებობა აღინიშნა 143-დან 26 პაციენტში, რაც შეადგენს 18,2%-ს. იგი ყოველთვის ლოკალიზებული იყო



საშვილოსნოს ყელზე და მხოლოდ 1 შემთხვევაში – საშოს კედელზე. ისინი ვიზუალიზირდებოდნენ როგორც ბრტყელი ან ოდნავ ამოზნექილი თეთრი უბნები ნათელი კონტურებით და კარგად ჩანდნენ ძმარმჟავის სინჯის შემდეგ. შილერის ტესტის შემდეგ აღინიშნა ლუგოლის ხსნარის ნაწილობრივი და არათანაბარი შთანთქმა.



საშოს კედლის მახვილწვეტიანი კონდილომა და საშვილოსნოს ყელის ბრტყელი კონდილომა (კოლპოსკოპიური კვლევა)



საშვილოსნოს ყელის ბრტყელი კონდილომა (კოლპოსკოპიური კვლევა)

HPV-ინფექციით სასქესო ორგანოების დაზიანების გამოხატულებას მახვილწვეტიანი და ბრტყელი კონდილომის სახით წარმოადგენდა შემდეგი ლოკალიზაციები: საშვილოსნოს ყელზე კონდილომა აღინიშნა 25 პაციენტში (17,5%), საშოს კედლებზე – 130 პაციენტში (90,9%), ვულვაზე – 12 პაციენტში (8,4%) და პერიურეთრალური არეში – 18 პაციენტში (12,6%) (ცხრილი №10).

კონდილომების სახეები, მათი ლოკალიზაცია და სიხშირე

ცხრილი №10

	საშვილოსნოს ყელი	საშოს კედლები	ვულვა	პერიურეტრალურ ი არე
ბრტყელი კონდილომა	25 (17,5%)	1 (0,7%)	-	-
მახვილწვეტიანი კონდილომა	-	129 (90,2%)	12 (8,4%)	18 (12,6%)
სულ	25 (17,5%)	130 (90,9%)	12 (8,4%)	18 (12,6%)

პაპილომავირუსული ინფექციის კლინიკური ფორმის – კონდილომატოზის განაწილება ლოკალიზაციის მიხედვით წარმოდგენილია ცხრილ №11-ში. ცხრილიდან ჩანს, რომ პროცესი 93 პაციენტში (65%) ლოკალიზდებოდა მხოლოდ საშოს კედლებზე, 6 შემთხვევაში (4,2%-ში) – საშვილოსნოს ყელზე, ვულვისა და პერიურეტრალური არის იზოლირებულად დაზიანება აღინიშნება თითო-თითო შემთხვევაში (0,7%-0,7%) კონდილომატოზის გავრცელებული ფორმები რამოდენიმე უბნის დაზიანებით გამოვლინდა 42 შემთხვევაში (29,4 %).

## კონდილომების უბნების ლოკალიზაცია

ცხრილი №11

კონდილომების ლოკალიზაცია	n=143	%
საშვილოსნოს ყელი	6	4,2
საშოს კედლები	93	65
ვულვა	1	0,7
პერიურეტრული არე	1	0,7
საშვ. ყელი + საშოს კედლები	18	12,6
საშოს კედლები + ვულვა	7	4,9
საშოს კედლები + პერიურეტრული არე	15	10,5
საშვ. ყელი + საშოს კედლები + ურეტრა	1	0,7
საშოს კედლები + ვულვა + ურეტრა	1	0,7

კოლპოსკოპიური კვლევისას იდენტიფიცირებული იყო საშვილოსნოს ყელის ატიპიური ტრანსფორმაციის ზონის კოლპოსკოპიური ნიშნები, რომელიც გამოვლინდა 70 პაციენტში (48,9%): აცეტო-თეთრი ეპითელი – 76 პაციენტში (46,8%), მოზაიკა – 13 პაციენტში (9,1%), პუნქტაცია – 20 შემთხვევაში (14,8%), ლუგოლის ხსნარის ნაწილობრივი და არათანაბარი შთანთქმის უნარის მქონე იოდ-ნეგატიური უბნები – 93 პაციენტში (65%), ლეიკოპლაკია – 9 შემთხვევაში (6,3%). იოდნეგატიური უბნები უმრავლეს შემთხვევაში შეთავსებული იყო აცეტო-თეთრ ეპითელთან და ნაკლებად – მოზაიკასთან (ცხრილი №12).

ზოგადი და გაფართოებული კოლპოსკოპიის შედეგები

ცხრილი №12

	n=143	%
ტრანსფორმაციის ზონა	70	48,9
აცეტო-თეთრი ეპითელი	76	46,8
იოდ-ნეგატიური უბანი	93	65
პუნქტაცია	20	14,8
მოზაიკა	13	9,1
ლეიკოპლაკია	9	6,3
ატიპიური სისხლძარღვები	3	2,1
უმწიფარი ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია	10	6,7
ენდომეტრიული ჰეტეროტოპიები	62	43,3
ექტოპიონი	65	45,4
ექტოპია	62	43,3
ცერვიკალური არხის მიკროპოლიპი	28	19,5
ენდოცერვიქსის ლორწოვანის ჰიპერპლაზია	49	34,3
ყელის ჰიპერტროფია	18	12,6
ნაბოთის კისტა	91	63,6
ენდოცერვიქსის კისტა	15	10,5
საშოს მარტივი კისტა	7	4,9
ჭეშმარიტი ეროზია	7	4,9
ყელის გარეთა პირის სტენოზი	4	2,8
ყელის ნაწიბუროვანი დეფორმაცია	15	10,5
ენდოცერვიციტი	56	39,2
ენდოცერვიციტი – კოლპიტი	46	32,2

როგორც ცხრილიდან ჩანს გენიტალიების პაპილომავირუსულ ინფექციას 43,3%-ში თან ახლდა საშვილოსნოს ყელის ექტოპია, ხოლო 19,5 %-ში კი – საშვილოსნოს ყელის პოლიპი.

საყურადღებოა, რომ HPV-ინფექციასთან დაკავშირებული დაზიანების კოლპოსკოპიური სურათი დამოკიდებული იყო ტრანსფორმაციის ზონის მორფოლოგიურ სტატუსზე (ნორმალური, უმწიფარი მეტაპლაზია, მწიფე მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელი).

საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში კოლპოსკოპიური გამოკვლევის მონაცემების შესწავლამ აჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფში აღინიშნა ნორმალური კოლპოსკოპიური სურათი, მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის დეფექტების და მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე.

გამოკვლევების რეზულტატების შეჯამებისას შეიძლება დავასკვნათ, რომ უკვე კოლპოსკოპიური გამოკვლევის სტადიაზე აღმოჩნდა HPV-ინფექციისათვის დამახასიათებელი სპეციფიკური ნიშნები. HPV-ინფექციან ქალებში უფრო ხშირად გვხვდება მახვილწვეტიანი და ბრტყელი კონდილომა, ატიპიური ეპითელი იოდნეგატიური და აცეტო-თეთრი უბნებით, კოლპოსკოპიის დროს ხდება იმ უბნებისა და დაზიანებების ლოკალიზაციისა და გავრცელების ხარისხის განსაზღვრა, რომლებზეც აუცილებელია დამიზნებითი ბიოფსიის ჩატარება. ამგვარად, ე.წ. გაფართოებული კოლპოსკოპია საშვილოსნოს ყელისა და საშოს პათოლოგიების დიაგნოსტიკის ერთ-ერთ მაღალინფორმაციულ მეთოდს წარმოადგენს.

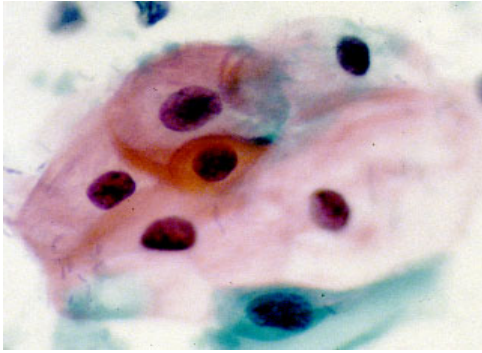
### ***3.3 ციტოლოგიური გამოკვლევა PAP-დიაგნოსტიკა***

ციტოლოგიური გამოკვლევა ჩაუტარდა საკვლევი ჯგუფის ყველა პაციენტს, რომელთაც კოლპოსკოპიური გამოკვლევისას დაუდგინდათ ბრტყელი და მახვილწვეტიანი კონდილომის არსებობა. ციტოლოგიური

გამოკვლევისთვის მასალა აღებული იყო ცერვიკალური არხიდან, საშვილოსნოს ყელის საშოსმხრივი ნაწილიდან და საშოს კედლებიდან.

ციტოლოგიური მასალის რაოდენობრივი და ხარისხობრივი დიფერენციულ-დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების დადგენის მიზნით შედგენილი იქნა ციტომორფომეტრული ალგორითმი, რომელიც მოიცავდა 9 პარამეტრს: კოილოციტები – უჯრედები პერინუკლეური სიცარიელით, ჰიპერკერატოზი, პარაკერატოზი, რეზერვული უჯრედები, ჯირკვლოვანი უჯრედები, ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსის დარღვევის სხვადასხვა ხარისხი (მსუბუქი, ზომიერი, მძიმე). მიღებული რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური დამუშავებისათვის გამოყენებული იქნა t-ტესტი, რაოდენობრივი მონაცემების განსხვავებას სარწმუნოდ ვთვლიდით, როდესაც  $p < 0,05$ .

მიღებული მონაცემების შედეგად აღმოჩნდა, რომ HPV-ინფექციის ძირითადი ციტოლოგიური ნიშნით – კოილოციტების სარწმუნო რაოდენობის მიხედვით HPV-ით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებების დიაგნოზი დაესვა 98 პაციენტს 143-დან, რომელმაც შეადგინა 68,5%. შეაბამისად საკვლევი ჯგუფის პაციენტები დაიყო 2 ქვეჯგუფად: I ქვეჯგუფი – 98 პაციენტი ციტოლოგიური დიაგნოზით: HPV-ით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები და II ქვეჯგუფი – 45 პაციენტი დიაგნოზით ამ ცვლილებების გარეშე. შესაბამისად I ქვეჯგუფში კოილოციტების საშუალო რაოდენობა შეესაბამებოდა შემდეგ მაჩვენებელს:  $15,2 \pm 0,93$ , II ქვეჯგუფში კი –  $11,78 \pm 0,55$ ,  $p = 0,013$  (ცხრილი №13)



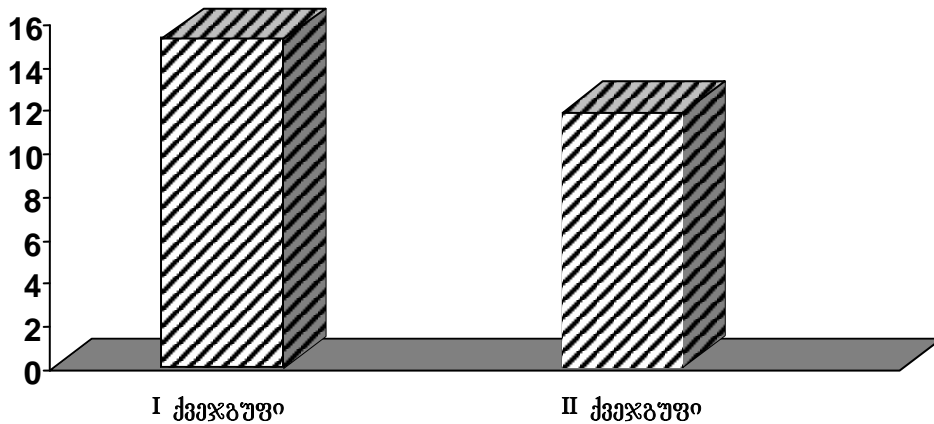
კოილოციტები-უჯრედები  
პერინუკლეური სიცარიელით

**Pap დიაგნოსტიკის დროს კოილოციტოზის მაჩვენებლები**

**ცხრილი №13**

1	კოილოციტოზის მაჩვენებლები	საშუალო მაჩვ. M±m	შედარების სარწმუნოობა	
			1	2
1	I ქვეჯგუფი ციტოპოზიტიური	15.2±0.93		t=3.18 p=0.013
2	II ქვეჯგუფი ციტონეგატიური	11.78±0.55	t=3.18 p=0.013	

**დიაგრამა №3**



ე.ი. კოილოციტების საშუალო რაოდენობა ქვეჯგუფებს შორის მნიშვნელოვანად განსხვავდება ( $p < 0,05$ ). აღნიშნული მაჩვენებლის მიხედვით სხვაობა სარწმუნოს წარმოადგენს.

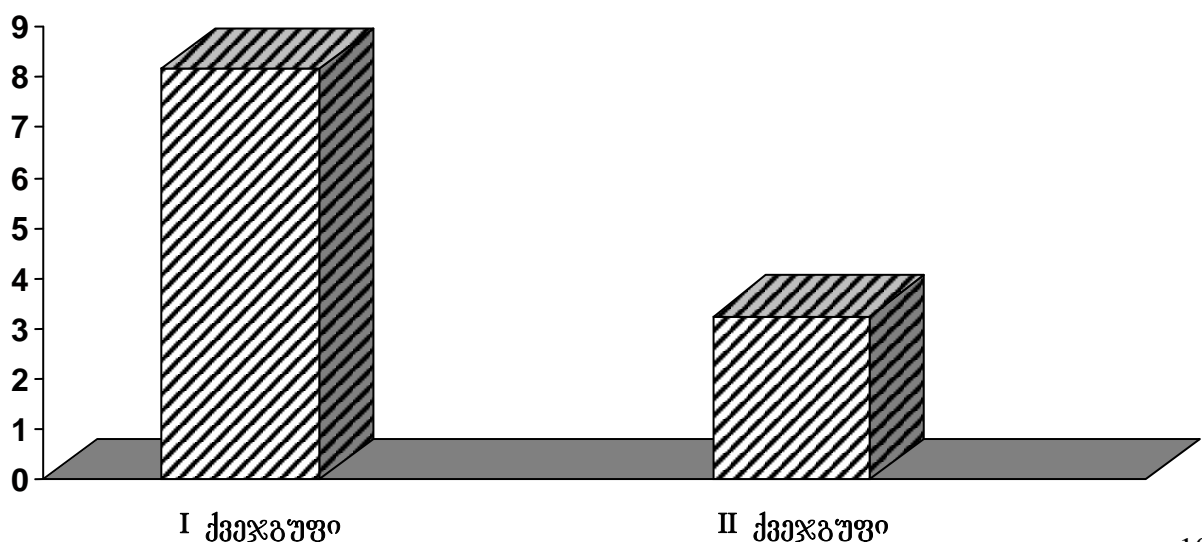
ციტოლოგიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ უჩვენა, რომ HPV-ინფექციისათვის სარწმუნოს წარმოადგენდა პარაკერატოზის მაჩვენებლები: I ქვეჯგუფში პარაკერატოზის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა  $8,16 \pm 1,45$ -ს, II ქვეჯგუფში –  $3,24 \pm 0,57$  ( $p < 0,05$ ). პარაკერატოზული უჯრედები I ქვეჯგუფში 2,5-ჯერ მეტია II ქვეჯგუფთან შედარებით. პარაკერატოზული მაჩვენებლის მიხედვით სხვაობა სარწმუნოს წარმოადგენს. (ცხრილი №14).

### Pap დიაგნოსტიკის დროს პარაკერატოზის მაჩვენებლები

ცხრილი №14

1	პარაკერატოზის მაჩვენებლები	საშუალო მაჩვ. $M \pm m$	შედარების სარწმუნოობა	
			1	2
1	I ქვეჯგუფი ციტოპოზიტიური	$8.16 \pm 1.45$		$t=3.17$ $p=0.013$
2	II ქვეჯგუფი ციტონეგატიური	$3.24 \pm 0,57$	$t=3.17$ $p=0.013$	

დიაგრამა №4.





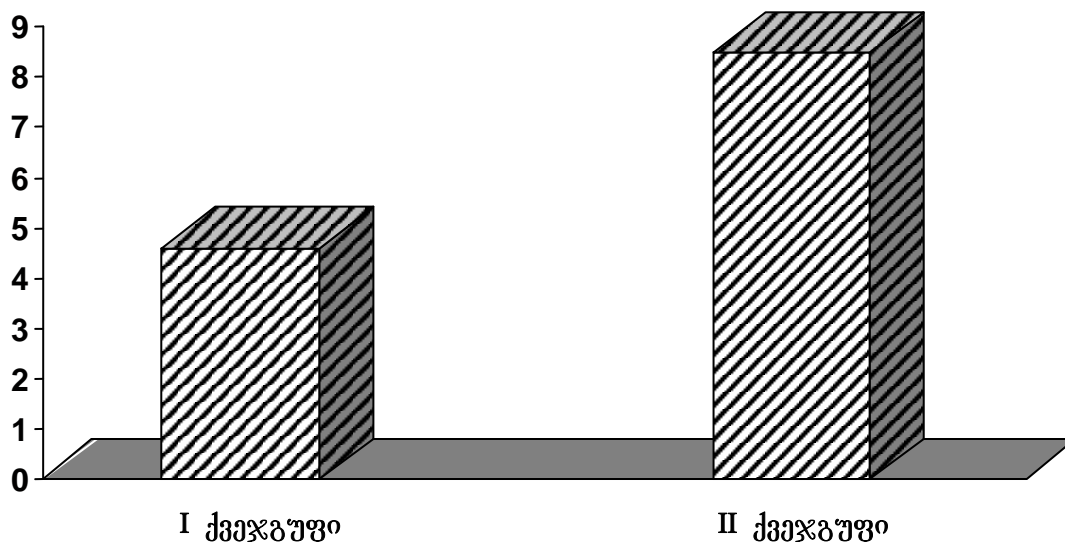
I ქვეჯგუფში ჰიპერკერატოზული უჯრედების საშუალო მაჩვენებელი იყო  $4,6 \pm 1,95$ , II ქვეჯგუფში –  $8,48 \pm 1,34$ . ეს მაჩვენებელი არ არის სარწმუნო ( $p > 0,05$ ) (ცხრილი №15).

### Pap დიაგნოსტიკის დროს ჰიპერკერატოზის მაჩვენებლები

ცხრილი №15

№	ჰიპერკერატოზი	საშუალო მაჩვ. $M \pm m$	შედარების სარწმუნოება	
			1	2
1	I ქვეჯგუფი ციტოპოზიტიური	$4.6 \pm 1.95$		$t = -1.64$ $p = 0.14$
2	II ქვეჯგუფი ციტონეგატიური	$8.48 \pm 1.34$	$t = -1.64$ $p = 0.14$	

დიაგრამა №5



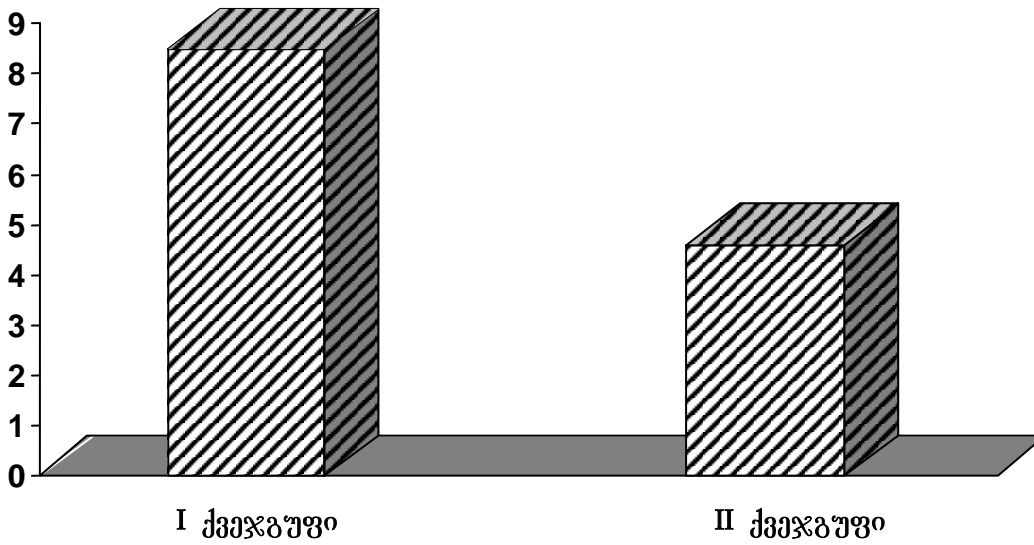
ციტოლოგიურ მასალაში რეზერვული, ჯირკვლოვანი და მეტაპლაზიური ტიპის უჯრედების რაოდენობების შედარებითმა ანალიზმა აჩვენა, რომ რეზერვული და ჯირკვლოვანი ტიპის უჯრედების რაოდენობა არ არის სარწმუნო: კერძოდ, რეზერვული უჯრედების საშუალო მაჩვენებელი იყო I ქვეჯგუფში  $8,16 \pm 2,22$  და II ქვეჯგუფში –  $6,6 \pm 0,62$  ( $p > 0,05$ ) (ცხრილი №16). ჯირკვლოვანი უჯრედების საშუალო მაჩვენებელი – I ქვეჯგუფში:  $7,48 \pm 1,67$ , II ქვეჯგუფში –  $5,84 \pm 1,23$  ( $p > 0,05$ ) (ცხრილი №17).

სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა მეტაპლაზიური ტიპის უჯრედების რაოდენობის საშუალო მაჩვენებელი და შეადგინა I ქვეჯგუფში  $11,32 \pm 0,79$ ; II ქვეჯგუფში –  $8,34 \pm 0,35$ , მეტაპლაზიური ტიპის უჯრედები 1,35-ჯერ მეტია I ქვეჯგუფში II ქვეჯგუფთან შედარებით ( $p < 0,05$ ) (ცხრილი №18).

### Pap დიაგნოსტიკის დროს რეზერვული უჯრედების მაჩვენებლები

ცხრილი №16

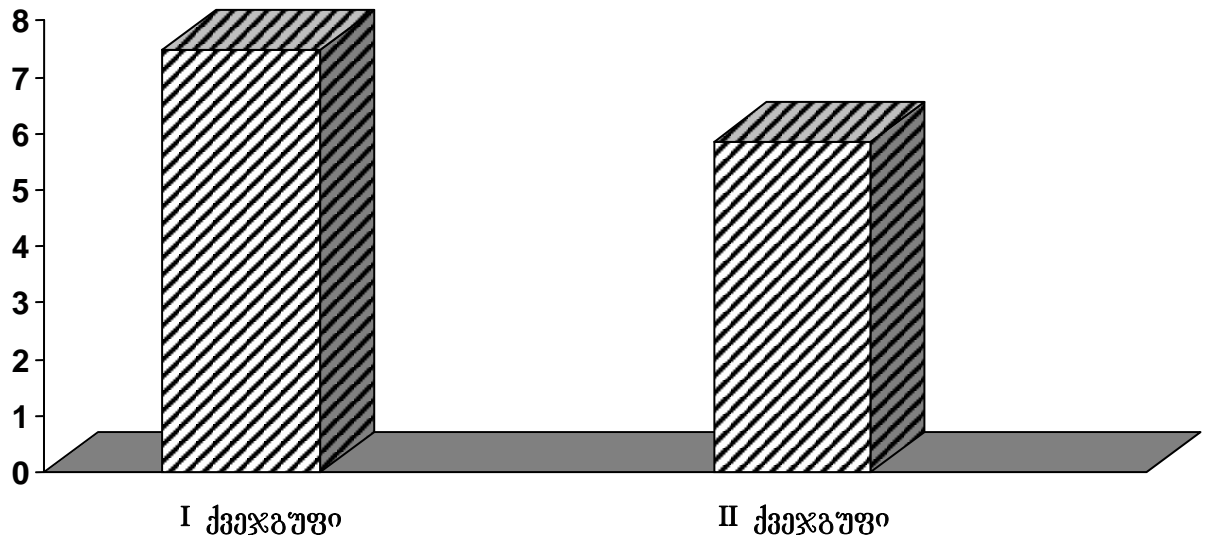
№	რეზერვული უჯრედები	საშუალო მაჩვ. $M \pm m$	შედარების სარწმუნოობა	
			1	2
1	I ქვეჯგუფი ციტოპოზიტიური	$8.16 \pm 2.22$		$t=0.67$ $p=0.518$
2	II ქვეჯგუფი ციტონეგატიური	$6.6 \pm 0.62$	$t=0.67$ $p=0.518$	



**Pap დიაგნოსტიკის დროს ჯირკვლოვანი უჯრედების  
მაჩვენებლები**

ცხრილი №17

1	ჯირკვლოვანი უჯრედების	საშუალო მაჩვ. M±m	შედარების სარწმუნოება	
			1	2
1	I ქვეჯგუფი ციტოპოზიტიური	7.48±1.67		t=0.79 p=0.45
2	II ქვეჯგუფი ციტონეგატიური	5.84±1.23	t=0.79 p=0.45	

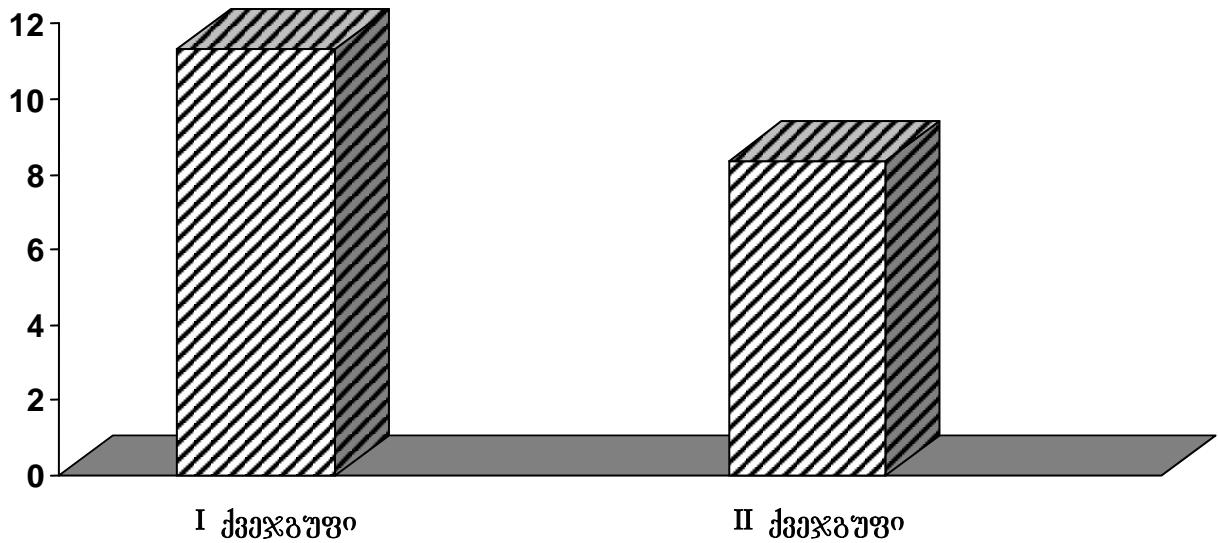


**Pap დიაგნოსტიკის დროს მეტაპლაზიის  
მაჩვენებლები**

ცხრილი №18

1	მეტაპლაზია	საშუალო მაჩვ. M±m	შედარების სარწმუნოობა	
			1	2
1	I ქვეჯგუფი ციტოპოზიტიური	11.32±0.79		t=3.43 p=0.009
2	II ქვეჯგუფი ციტონეგატიური	8.34±0.35	t=3.43 p=0.009	

დიაგრამა №8



შედარებული იყო საკვლევ ჯგუფში ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსის მსუბუქი, ზომიერი და მძიმე დარღვევის მაჩვენებლები.

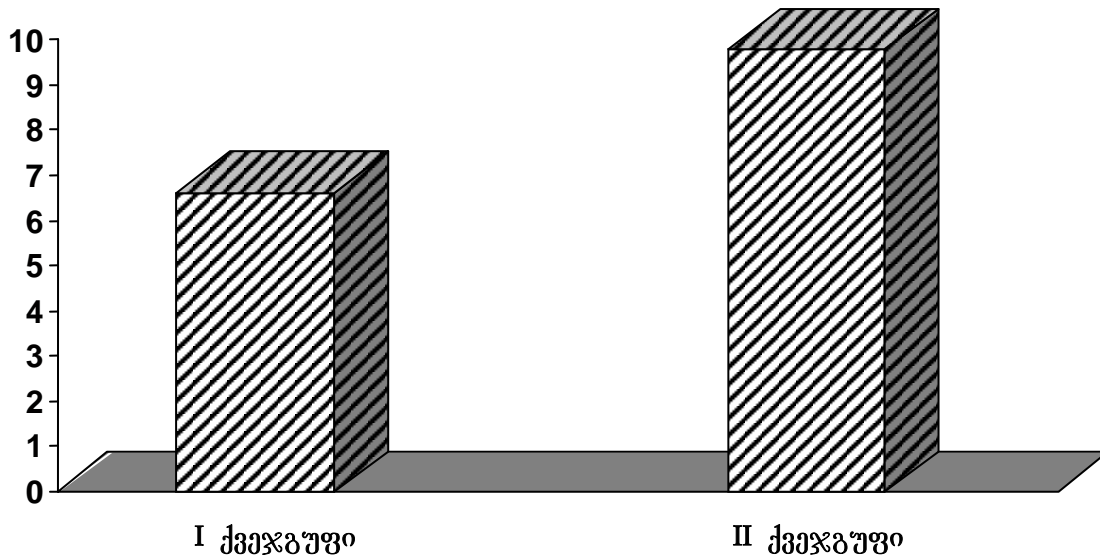
ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსის მსუბუქი დარღვევისას ეპითელიოციტების საშუალო რაოდენობამ I ქვეჯგუფში შეადგინდა  $6,62 \pm 1,01$ , II ქვეჯგუფში კი –  $9,8 \pm 0,83$  ( $p > 0,05$ ) (ცხრილი №19).

**Pap** დიაგნოსტიკის დროს ბირთვ/ციტოპლაზმური ინდექსის მსუბუქი დარღვევის მაჩვენებლები

ცხრილი №19

1	ბ/ც ინდექსის მსუბუქი დარღვევა	საშუალო მაჩვ. $M \pm m$	შედარების სარწმუნოობა	
			1	2
1	I ქვეჯგუფი ციტოპოზიტიური	$6.62 \pm 1.01$		$t = -2.42$ $p = 0.04$
2	II ქვეჯგუფი ციტონეგატიური	$9.8 \pm 0.83$	$t = -2.42$ $p = 0.04$	

დიაგრამა №9



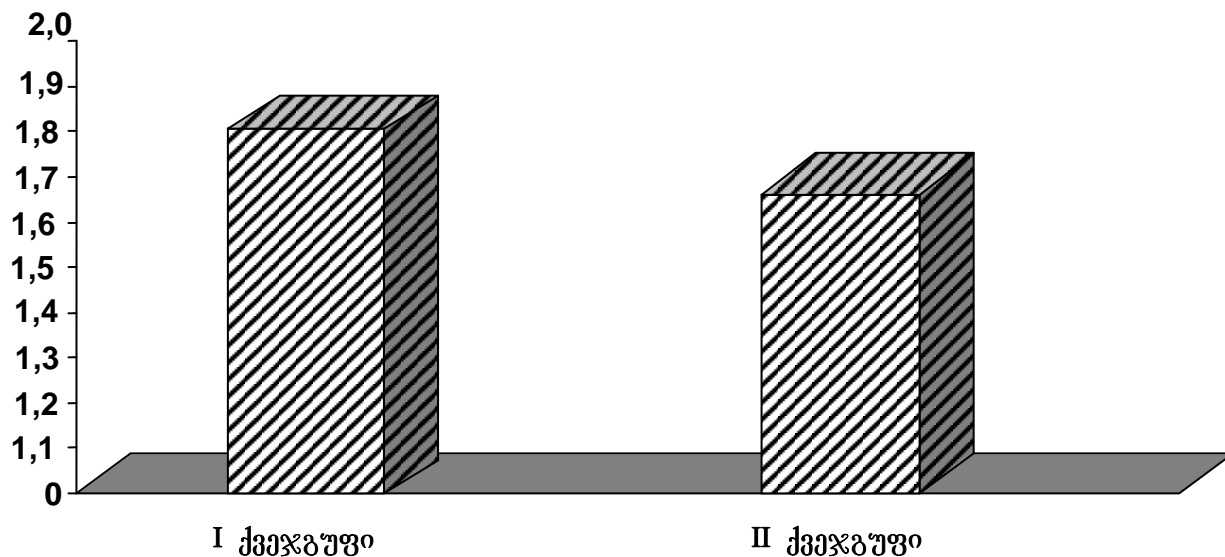
ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსის ზომიერი დარღვევის მაჩვენებელმა I ქვეჯგუფში შეადგინა  $1,8 \pm 0,9$ ; II ქვეჯგუფში კი –  $1,6 \pm 0,67$  ( $p > 0,05$ ) (ცხრილი 120), ხოლო ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსის მძიმე დარღვევის მაჩვენებელი I ქვეჯგუფში აღმოჩნდა  $0,28 \pm 0,14$ , II ქვეჯგუფში კი –  $0,52 \pm 0,29$  ( $p > 0,05$ ) (ცხრილი №21).

**Pap დიაგნოსტიკის დროს ბირთვ/ციტოპლაზმური ინდექსის ზომიერი დარღვევის მაჩვენებლები**

ცხრილი №20

1	ბ/ც ინდექსის ზომიერი დარღვევა	საშუალო მაჩვ. $M \pm m$	შედარების სარწმუნოება	
			1	2
1	I ქვეჯგუფი ციტოპოზიტიური	$1.8 \pm 0.9$		$t=0.11$ $p=0.92$
2	II ქვეჯგუფი ციტონეგატიური	$1.68 \pm 0.67$	$t=0.11$ $p=0.92$	

დიაგრამა №10

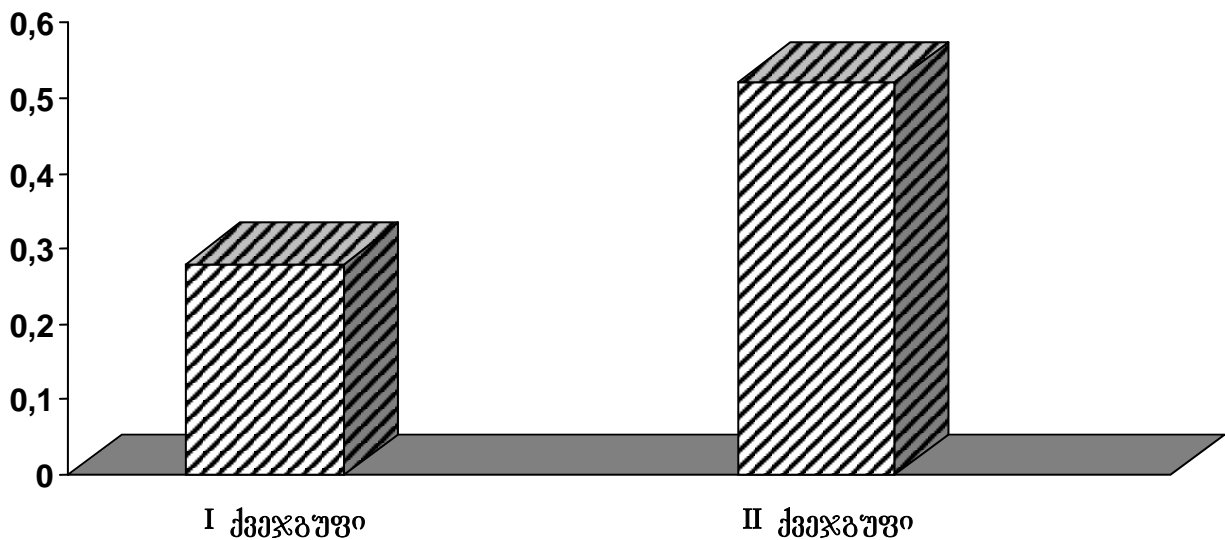


Pap დიაგნოსტიკის დროს ბირთვ/ციტოპლაზმური ინდექსის მძიმე დარღვევის მაჩვენებლები

ცხრილი №21

1	ბ/ც ინდექსის მძიმე დარღვევა	საშუალო მაჩვ. M±m	შედარების სარწმუნოება	
			1	2
1	I ქვეჯგუფი ციტოპოზიტიური	0.28±0.14		t=-0.76 p=0.47
2	II ქვეჯგუფი ციტონეგატიური	0.52±0.29	t=-0.76 p=0.47	

დიაგრამა №11



ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსის დარღვევის მსუბუქი, ზომიერი და მძიმე ფორმები I და II ქვეჯგუფებს შორის სარწმუნოდ არ განსხვავდება.

ამრიგად, ციტომორფომეტრული გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი უჩვენებს, რომ HPV-ით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებების განსაზღვრისათვის ციტომორფომეტრული ალგორითმის კრიტერიუმებიდან ყველაზე სარწმუნო დიფერენციულ-დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებია: 1) კოილოციტების რაოდენობა; 2) პარაკერატოზი, 3) ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია.

ციტოლოგიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ აჩვენა, რომ კონდილომატოზიან პაციენტთა ციტოლოგიურ მასალაში *Trichomonas vaginalis*-ით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები აღინიშნა 75 შემთხვევაში (52,4%), *Candida*-ს ტიპის სოკოთი გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები – 65 შემთხვევაში (45,4%), კოკობაცილური



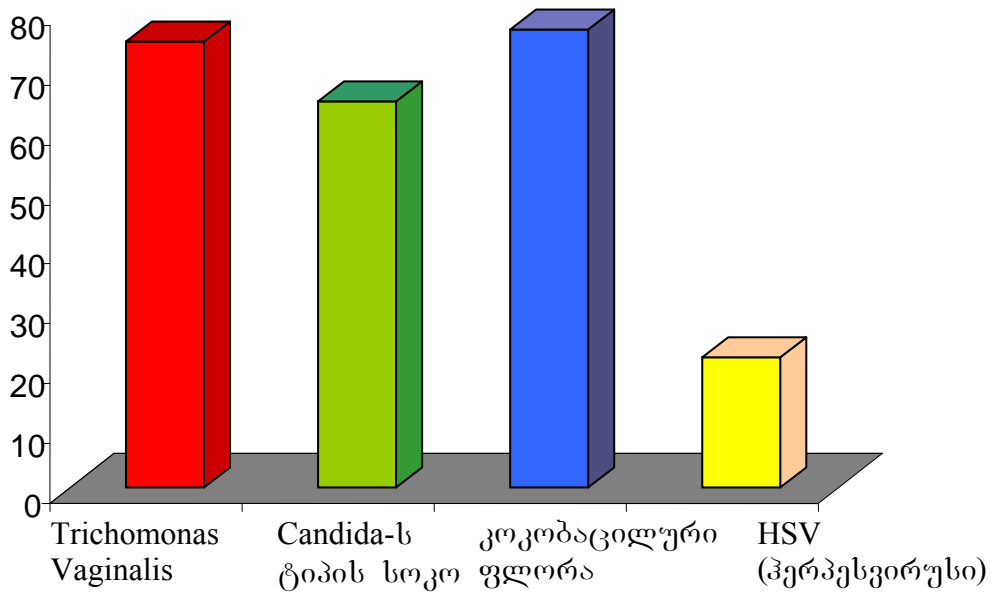
ფლორით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები – 77 შემთხვევაში (53,8%), HSV (მარტივი ჰერპეს ვირუსით) გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები კი – 22 შემთხვევაში (15,4%). თითოეული ეს მაჩვენებელი უფრო მეტად აღინიშნა I ქვეჯგუფში (HPV(+) ციტოპოზიტიური) (ცხრილი №22).

**საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანის ციტოლოგიური**

**გამოკვლევა PAP-smear test (n=143)**

**ცხრილი №22**

HPV-ით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები	HPV (+) 98	HPV (-) 45	სულ 143
Trichomonas Vaginalis-ით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები	55	20	75
Candida-ს ტიპის სოკოთი გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები	62	3	65
კოკობაცილური ფლორით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები	52	25	77
HSV (ჰერპესვირუსით) გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები	17	5	22
სშს-ით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები	2	-	2
CIN 1	13	2	15
CIN 2	5	7	12
CIN 3	-	3	3



ციტოლოგიური გამოკვლევისას საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში გამოვლინდა სხვადასხვა სახის უჯრედების ჰიპერპლაზია, რომელიც მოცემულია ცხრილში №23.

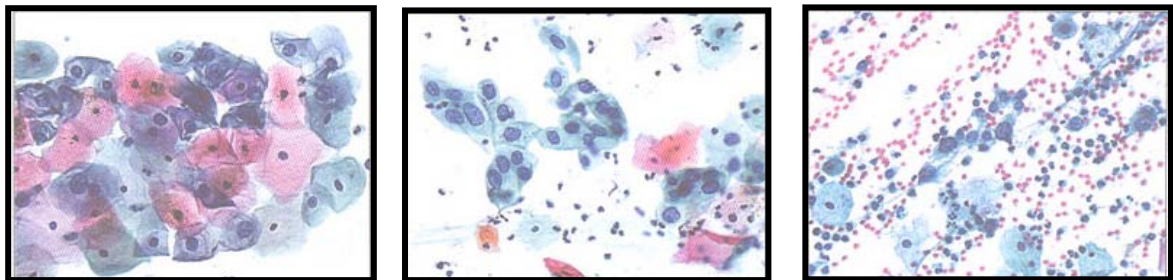
**საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანის ციტოლოგიური გამოკვლევა PAP-smear test**

ცხრილი №23

	HPV (+)	HPV (-)	სულ
	98	45	143
ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია	34	15	49
ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია	38	8	46
რეზერვულუჯრედოვანი ჰიპერპლაზია	33	18	51
მიკროგლანდური ჰიპერპლაზია	2	5	7
ტუბალური მეტაპლაზია	-	9	9
ფიალისებურუჯრედოვანი მეტაპლაზია	-	2	2
ფოლიკულური ცერვიციტი	-	5	5
Aria Stella-ს რეაქცია (ორსულობის შემდგომი)	2	-	2

ატროფიული ცვლილებები	2	1	3
ენდოცერვიქსის ატიპია	-	2	2

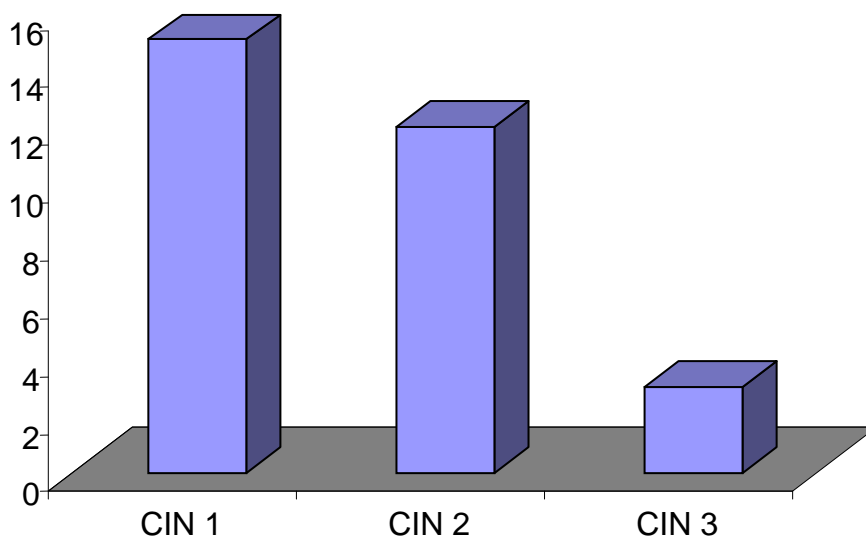
მაღალი სიხშირით აღინიშნა ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის (34,3%), რეზერვულუჯრედოვანი ჰიპერპლაზიის (35,6%), ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზიის (32,2%) შემთხვევები.



CIN 1, CIN 2, CIN 3-ის ციტოლოგიური სურათი

ციტოლოგიური გამოკვლევით ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის დიაგნოზი დაესვა 30 პაციენტს, რამაც შეადგინა საკვლევი ჯგუფის პაციენტთა 21%. მათ შორის CIN 1 – 15 პაციენტს (10,5%), CIN2 – 12 პაციენტს (8,4%), CIN3 – 3 პაციენტს (2,1%) (დიაგრამა №13).

დიაგრამა №13



აღნიშნული ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის შემთხვევებში გამოვლინდა შემდეგი სახის ინფექციური აგენტები, რომელიც მოცემულია ცხრილში №24.

**ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (CIN)**

**ცხრილი №24**

	CIN1 n=15	CIN2 n=12	CIN3 n=3
HPV-ით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები	13	5	-
HSV-ით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები	2	3	-
ტრიქომონათი გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები	7	6	3
Candida-ს ტიპის სოკოთი გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები	9	-	3
კოკობაცილური ფლორით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებები	7	7	3

ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის შემთხვევებში გამოვლინდა ასევე შემდეგი სახის ჰიპერპლაზიები, რომელიც მოცემულია ცხრილში №25.

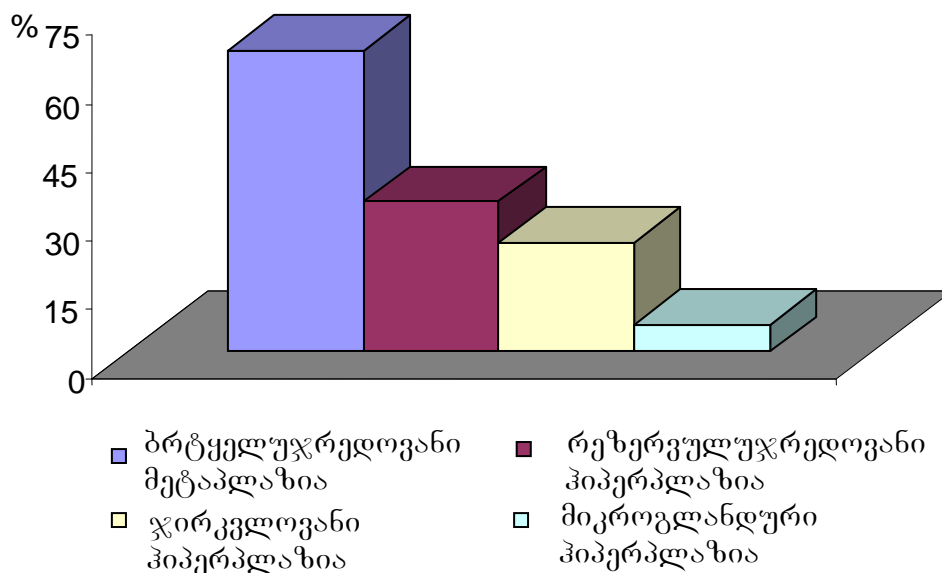
**ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (CIN)**

**ცხრილი №25**

	CIN 1 n=15	CIN 2 n=12	CIN 3 n=3
ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია	11	9	2
რეზერვულუჯრედოვანი ჰიპერპლაზია	8	3	-
ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია	5	2	1
მიკროგლანდური ჰიპერპლაზია	2	-	-

როგორც ცხრილიდან ჩანს, CIN დაზიანებებს უფრო ხშირად თანახლავს ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია (73,3%) და რეზერვულუჯრედოვანი ჰიპერპლაზია (36,6%), შედარებით ნაკლებად ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია (23,3%), მიკროგლანდური ჰიპერპლაზია კი (6,6%) ძალზე იშვიათია. (დიაგრამა №14).

დიაგრამა №14



### 3.4 ჰისტოლოგიური გამოკვლევა

საშვილოსნოს ყელის და საშოს კედლების პაპილომავირუსით გამოწვეული დაზიანებების საბოლოო დიაგნოზის დაზუსტების საშუალებას იძლევა ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევა. ამ მიზნით საკვლევი ჯგუფის ყველა პაციენტს ჩაუტარდა რეზეცირებული მახვილწვეტიანი კონდილომის, ბრტყელი კონდილომის და საშვილოსნოს ყელის ბიოფსიური მასალის ჰისტომორფოლოგიური

გამოკვლევა. გამოკვლევულ მასალაში გამოვლინდა HPV-ით გამოწვეული დაზიანების ყველა მორფოლოგიური ნიშანი.

სხვადასხვა შემთხვევებში პაპილომავირუსით გამოწვეული დაზიანების ხარისხი სვადასხვაგვარად იყო გამოხატული, მაგრამ საბოლოო დიაგნოზის დასმა ხდებოდა HPV-ით გამოწვეული მორფოლოგიური ნიშნების არსებობით, რომელიც ძირითადად წარმოდგენილია შემდეგი სახით:

– ზედაპირულ ეპითელიურ უჯრედებში პერინუკლეური ციტოპლაზმური სიცარიელის არსებობა ბირთვის ჰიპერქრომულობისა და შეჭმუხვნის ფონზე – კოილოციტების არსებობა, ასევე ბაზალური უჯრედების ჰიპერპლაზია.

– მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული გასქელება ქვეშედარე ქსოვილების ჰიპერ-, პარაკერატოზის და აკანტოზის ნიშნებით, ასევე ქრონიკული ანთებითი ინფილტრაციის მოვლენებით.

ჰისტოლოგიური გამოკვლევა ჩაუტარდა 136 რეზეცირებულ მახვილწვეტიან კონდილომას. დადგინდა, რომ ყველა რეზეცირებულ წარმონაქმნს გააჩნდა კლასიკური მახვილწვეტიანი კონდილომისათვის დამახასიათებელი ძირითადი ციტომორფოლოგიური ნიშანი – კოილოციტები – ეპითელიოციტები „პერინუკლეური სიცარიელით».

სინათლის მიკროსკოპით დათვალიერებისას მახვილწვეტიანი კონდილომა წარმოადგენდა ბრტყელი ეპითელის პაპილარული სტრუქტურებისა და შემაერთებელი ქსოვილის ფაშარი ბოჭკოვანი შრეების ერთობლიობას, ჭარბად ინფილტრირებული ლიმფოციტური ელემენტებით და აკანტოზური სტრუქტურებით. პაპილომატოზი

გამოწვეული იყო ეპითელიოციტების და სისხლძარღვების ეგზოფიტური პროლიფერაციით. სისხლძარღვები ჩვეულებრივ იკავებენ პერიფერიულ მდგომარეობას, რომელსაც ესაზღვრება ბრტყელი ეპითელის ბაზალური შრე. კონდილომის ჰისტოლოგიურ ანათალში არ იყო დარღვეული მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის შრეობრიობა, იგი შეიცავდა ზედაპირულ, შუამდებარე და ბაზალურ შრეებს. რაც უფრო ზედაპირულად გადიოდა ანათალი მახვილწვეტიანი კონდილომის დვრილში, მით მეტი იყო კოილოციტების რიცხვი. ზედაპირულ შრეებში აღინიშნა ჰიპერ-, პარაკერატოზის მცირე კერები და უჯრედები კერატოჰალინის ჩანართებით.

ამრიგად, ჩვენს მიერ შესწავლილი მასალით დადგინდა, რომ რეზეცირებული წარმონაქმნის ჰისტოლოგიური სტრუქტურა და არქიტექტონიკა სავსებით შეესაბამებოდა მახვილწვეტიანი კონდილომის ჰისტოარქიტექტონიკას და შეიცავდა ადამიანის პაპილომავირუსული ინფექციისათვის დამახასიათებელ ციტომორფოლოგიურ ელემენტებს.

კოლპოსკოპიური გამოკვლევის დროს საშვილოსნოს ყელზე ბრტყელი კონდილომის შემთხვევაში (25 შემთხვევა) აგრეთვე გამოკვლეული იყო საშვილოსნოს ყელის ბიოფსიური მასალა.

ჩვენს გამოკვლევებში ბრტყელი კონდილომის ჰისტოლოგიურ მასალაში ეპითელის გასქელებული უბნები იკავებდნენ ბიოპტატის ნახევარს ან ზედაპირულ ნაწილს, ეპითელიუმის გასქელებულ და ნორმალურ ნაწილებს შორის საზღვარი მკვეთრად იყო გამიჯნული. ეპითელური შრის გასქელებულ უბნებში ნათლად განირჩეოდა ბაზალური, შუამდებარე და ზედაპირული შრეები, სადაც კარგად ჩანდა კოილოციტებისა და პარაკერატოზის ნიშნები. ბრტყელი

კონდილომისთვის ნიშანდობლივი იყო სისხლძარღვების დიდი რაოდენობა, რომლებიც წარმოქმნიდნენ თავისებურ სისხლძარღვოვან-ეპითელიურ ქსელს – როზეტს, ამასთან ერთად აღინიშნებოდა გაგანიერებულ სისხლძარღვებში კედლის ჰიალინოზი.

ბაზალური შრე წარმოდგენილი იყო ცილინდრული უჯრედებით, რომელთა ბირთვები ჰიპერქრომულია და შეიცავს 1-2 ბირთვაკს; ქრომატინი ნაზგრანულოვანი ან ბელტისებრია.

შუამდებარე შრე მკვეთრად იყო გასქელებული, ამ შრის უჯრედების დაახლოებით 30-90%-ში გამოხატული იყო კოილოციტური ცვლილებები: უჯრედში პერინუკლეური სიცარიელის არსებობა, ბირთვის შეჭმუხნული სტრუქტურა, კარიოლემისა და ციტოლემის მკვეთრი საზღვრები, იშვიათად ორ- ან მრავალბირთვიანობა. უჯრედების მიტოზური დაყოფა იშვიათად აღინიშნა.

ბრტყელი კონდილომის ფორმირებაში მონაწილე გასქელებული ეპითელიუმის ზედაპირული შრის უჯრედები წარმოდგენილი იყო მომრგვალო ბირთვებიანი შემჭიდროებული უჯრედებით, რომლებიც ორიენტირებულნი იყვნენ ჰორიზონტალურ სიბრტყეში. იგი ნაკლებად იყო გასქელებული, ვიდრე შუამდებარე შრე. უფრო ხშირად იგი წარმოდგენილი იყო მჭიდროდ მიჯრილი გამსხვილებული ბრტყელი უჯრედებით, რომელთაც შენარჩუნებული ჰქონდა ბირთვი და ციტოლემა. ეს უჯრედები შეიცავდნენ კერატოჰიალინის წვეთებს. ბიოპტატში გამოხატული იყო ჰიპერ- და პარაკერატოზის უბნები.

ეპითელიუმში მკვეთრად იყო გაზრდილი სისხლძარღვოვან-ეპითელიური ქსელის – როზეტის განლაგების სიმჭიდროვე და სიღრმე, რომელიც ზოგჯერ აღწევდა ზედაპირულ შრეს. განსაკუთრებულ



ყურადღებას იმსახურებდა ის, რომ როზეტების სიმჭიდროვის გაზრდით იზრდებოდა არა მარტო ეპითელიუმის სისქე, არამედ სისხლძარღვების გავრცელების სიღრმეც. როზეტში აღინიშნა ერთეული ან რამდენიმე სისხლძარღვი, ისინი წარმოდგენილი იყვნენ კაპილარებით, რომლებიც ჩაზრდილი იყვნენ ლორწოვანი გარსის საკუთარი შრიდან ეპითელის გასქელებულ შრემდე და იჭრებოდნენ ბაზალურ მემბრანაში შემაერთებელქსოვილოვანი ქიმის სახით, რომელიც შეიცავდნენ ფიბრობლასტების, უჯრედშორისი ნივთიერების და თხელი კოლაგენური ბოჭკოების მცირე რაოდენობას. კაპილარებს გააჩნდათ ენდოთელიუმით ნაწილობრივად ამოფენილი თხელი ბაზალური მემბრანა. ამასთანავე აღინიშნა ეპითელიოციტების პერივასკულური პროლიფერაცია.

საკვლევი ჯგუფის 25 პაციენტში საშვილოსნოს ყელზე ბრტყელი კონდილომის არსებობისას აღინიშნა თანმხლები ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის სხვადასხვა ხარისხი: CIN 1 – 10 შემთხვევაში, CIN 2 – 7 შემთხვევაში. CIN 3 – 4 შემთხვევაში, სულ CIN დაზიანებები იყო 21 შემთხვევაში (14,7%).

დისპლაზიური ცვლილებების გაზრდასთან ერთად ბრტყელ კონდილომაში აღინიშნა სისხლძარღვების რაოდენობის გაზრდა, მათ გააჩნდათ ატიპიური აგებულება, კერძოდ, სისხლძარღვების მთელს სიგრძეზე არ იქნა ნანახი ენდოთელიუმი და ბაზალური მემბრანა. ყველა შემთხვევაში შეგვხვდა ერთეული როზეტი, სადაც გამოვლინდა სისხლძარღვების ნეკროზი (კვდომა) მის ადგილზე სისხლით სავსე ლაკუნების ფორმირებით და ენდოთელიუმის პიკნოზურბირთვიანი შეჭმუხნული უჯრედებით. ასეთი ლაკუნების კედელი წარმოქმნილი

იყო გათხელებული და მჭიდროდ მიჯრილი ეპითელიოციტებით. იშვიათად სისხლის ფორმიანი ელემენტები (ერითროციტები) განლაგებული იყო ლაკუნის შემადგენელ ეპითელურ უჯრედებს შორის და იწვევდა ეპითელის ჰემორაგიულ ინფილტრაციას. ასეთი ლაკუნების ბრტყელი ეპითელის ზედაპირულ შრეში განლაგების დროს ხდება გვერდით მდებარე ეპითელიოციტების კვდომა და საშვილოსნოს ყელის ლორწოვანი გარსის მიკროეროზირება.

ასეთ ბიოპტატებში ლორწოვანი გარსის საკუთარი შრე წარმოდგენილი იყო ბოჭკოვანი შემაერთებული ქსოვილით, რომელიც შეიცავდა მრავლობით კოლაგენურ ბოჭკოს და ფიბრობლასტების ტიპის უჯრედულ ელემენტებს.

ბრტყელი კონდილომისთვის დამახასიათებელი იყო დიფუზური ან კეროვანი ლიმფოციტური ინფილტრაციის არსებობა, მაგრამ ანთებითი ინფილტრაციის კერა დიდი არ იყო, იგი უპირატესად განლაგებული იყო ლორწოვანი გარსის ზედა ნაწილში ბაზალურ მემბრანასთან ახლოს.

საშვილოსნოს ყელის ბიოპტატთა გამოკვლევისას 57 შემთხვევაში 143-დან აღინიშნა მწვავე და ქრონიკული ცერვიციტისთვის დამახასიათებელი ჰისტომორფოლოგიური ნიშნები, რამაც შეადგინა 39,8 %.

ჰისტოლოგიურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ საშვილოსნოს ყელის დაზიანების ნოზოლოგიური ფორმისაგან დამოუკიდებლად საკმაოდ ბევრი დაკვირვების ძირითად ხაზს წარმოადგენდა ეგზოცერვიქსის ქრონიკული ანთება, რომელიც უპირატესად გამოვლინდა ლორწოვანი გარსის საკუთარი შრის ლიმფოციტური ინფილტრაციით. ანთებითი

ინფილტრაციის გამოხატვის ხარისხი მნიშვნელოვნად ვარირებს – ბაზალური მემბრანის ქვეშ მცირე რაოდენობით ლიმფური ელემენტების დაგროვებით ან ლორწოვანი გარსის საკუთარ შრეში ჭარბად გამოხატული დიფუზიით, რაც დამოკიდებული იყო ადამიანის პაპილომავირუსთან ერთად სხვა თანმხლები ინფექციური აგენტის არსებობაზე.

HPV-ით გამოწვეული ცერვიციტის დროს ბრტყელი ეპითელი განიცდის მრავალფეროვან ცვლილებებს, იგი ზოგან გასქელებულია, ზოგან – არა, ზოგ უბანს მიკროსკოპულად აქვს კონდილომის სახე. ეპითელის გაუსქელებელ უბანში შენარჩუნებულია უჯრედების ვერტიკალური ანიზომორფულობა, ბაზალური, შუამდებარე და ზედაპირული შრეები კარგადაა გამოხატული. ქვეშმდებარე შემაერთებელ ქსოვილთან საზღვარი სწორია ან წარმოქმნის მცირე რაოდენობით შემაერთებელქსოვილოვან დვრილებს. ბაზალური მემბრანა დაკლავნილია, ზოგან გასქელებული.

შუამდებარე შრეში კარგად არის გამოხატული HPV-ით ეპითელის დაზიანების ნიშნები. ეს ნიშნები აღინიშნება ექტოცერვიქსის წანაზარდის თითქმის მთელს სიგრძეზე. ამასთან, დაზიანებული უჯრედების განლაგება ატარებს მოზაიკურ ხასიათს. ეს დაზიანებები დაკავშირებულია ციტოპლაზმის ვაკუოლიზაციასთან და პერინუკლეური ზოლის ფორმირებასთან. იქმნება ისეთი შთაბეჭდილება, რომ ბირთვი განლაგებულია ოპტიკურად ცარიელ უჯრედში. რიგ შემთხვევაში ციტოპლაზმას აქვს ნაზი ბადისებრი სტრუქტურა, მაგრამ პერინუკლეური სივრცის არსებობა განაპირობებს HPV-ინფექციის პათოგნომურ ნიშანს – კოლიოციტების ფორმირებას.

12 შემთხვევაში აღინიშნა ცერვიციტი ჭეშმარიტ ეროზიასთან ერთად. ეროზიის ფუძე წარმოდგენილი იყო ფაშარი შემაერთებული ქსოვილის გამოხატული ანთებითი ინფილტრაციით და მკვეთრად გაფართოებული, ზედაპირამდე ამოსული სრულფასოვანი კაპილარებით ან გრანულაციური ქსოვილით. ჭეშმარიტი ეროზიის კიდეებში მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელი მკვეთრად არის მოწყვეტილი ან განლეულია, წარმოდგენილია ბაზალური და შუამდებარე შრის უჯრედების 4-5 ფენით, უჯრედების გამოხატული დისტროფიის ნიშნებით და ბირთვის პიკნოზით.

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ საშვილოსნოს ყელის ბიოპტატებში 53 შემთხვევაში (35,6%) აღინიშნა ფსევდოეროზია – ენდოცერვიკალური ცილინდრული ეპითელის ექტოპია, რომლისთვისაც დამახასიათებელი იყო გამოხატული ქრონიკული ანთება მწვავე ეროზიის აქტიური კერებით, ექტოცერვიქსის რეზერვულუჯრედოვანი ჰიპერპლაზიური უბნების არსებობით და ჯირკვლების ახლად წარმოქმნით, საშვილოსნოს ყელის ლორწოვან გარსში პრიზმული ეპითელის არსებობით. სქვამოზური ეპითელი მდებარეობს პრიზმული ეპითელის გვერდით. ასეთი ეპითელი გამოირჩევა ჰიპერ-, ზოგჯერ პარაკერატოზით, შეიცავს სისხლძარღვოვან-ეპითელურ როზეტებს, რომელთა ფუნქციური უკმარისობა ზოგ შემთხვევაში იწვევდა სისხლძარღვების კვდომას და საშვილოსნოს ყელის ლორწოვანი გარსის მიკროეროზირებას.

ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზიები დიაგნოსტირებული იყო 53 შემთხვევაში, მათგან 12 შემთხვევაში – პროგრესირებადი, 10

შემთხვევაში–სტაციონარული და 31 შემთხვევაში–შეხორცებადი ფსევდოეროზია.

ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზიის დიაგნოზი დაისვა ჰისტოლოგიურ მასალაში პრიზმული ეპითელისა და ჯირკვლოვანი სტრუქტურების არსებობის გამო. საყურადღებოა, რომ ყველა შემთხვევაში ცილინდრული ეპითელის გარდა აღინიშნა სქვამოზური ეპითელი, სადაც განისაზღვრა HPV-ინფექციის ნიშნები კოილოციტური ცვლილებების სახით.

პროგრესირებადი ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზიები ხასიათდება მკვეთრად გამოხატული ქრონიკული ანთების აქტიური კერებით მწვავე ეროზიის სახით, ექტოცერვიქსის რეზერვულუჯრედოვანი ჰიპერპლაზიის უბნების არსებობით, რომელიც წარმოქმნის მილაკოვან ჯირკვლებს და კრიპტულ სტრუქტურებს. საშვილოსნოს ყელის ლორწოვანი გარსის რელიეფი პაპილარული სტრუქტურისაა, მისი ზედაპირი ამოფენილია პრიზმული ეპითელით. ამასთან მკვეთრად ისაზღვრება კოილოციტური ცვლილებები და სისხლძარღვოვან-ეპითელური როზეტები, რომლის ზედაპირზე წარმოიქმნება მიკროეროზიები სისხლჩაქცევებით.

პროგრესირებადი ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზიის დამახასიათებელ ნიშანს წარმოადგენს მწვავე ეროზიის არსებობა ქვეშმდებარე შემაერთებელი ქსოვილის ლიმფოციტური ინფილტრაციის გამოხატულებით. ეპითელის რეგენერაცია ხდება პრიზმული ეპითელის ეროზირებულ ზედაპირთან შერწყმის ხარჯზე. პარალელურად მიმდინარეობს რეზერვული უჯრედების გამოხატული პროლიფერაცია. ლორწოვანი გარსის ბაზალური მემბრანა ყოველთვის შენარჩუნებულია.

12-დან 3 შემთხვევაში აღმოჩნდა დისპლაზია – CIN 1 დაზიანება. ბაზალურ უჯრედოვანი ჰიპერაქტიურობის კერაში, რომელიც იკავებს ეპითელის სისქის 1/3-1/2-ს, აღინიშნა ჰიპერკერატოზის ნიშნები.

2 შემთხვევაში აღინიშნა CIN 2, რომლის დროსაც ჰიპერქრომული უჯრედების პროლიფერაციული კერა იკავებს ეპითელური შრის 2/3-ს. დისპლაზიის უბნები ლოკალიზებული იყო ბრტყელი კონდილომის უბანში.

სტაციონარული ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზია გამოვლინდა 10 შემთხვევაში, რომელიც ხასიათდებოდა ანთებითი პროცესის აქტივობისა და ჯირკვლოვანი სტრუქტურების წარმოქმნის არარსებობით, ამასთან რეზერვულ უჯრედოვანი ჰიპერპლაზიაც არ იყო გამოხატული. არსებული ჯირკვლები ამოფენილია მაღალპრიზმული ეპითელით. საშვილოსნოს ყელის ლორწოვანი გარსის რელიეფს განსაზღვრავს დვრილისებრი სტრუქტურები. სტაციონარული ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზიის დროს მხოლოდ 1 შემთხვევაში შეგვხვდა დისპლაზია CIN 1, 1 შემთხვევაში – CIN 2.

შეხორცებადი ფსევდოეროზია აღინიშნა 31 შემთხვევაში. I ვარიანტით შეხორცება ხასიათდებოდა მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელით ფსევდოეროზიის უბნის გადაფარვით, ჯირკვლებში მისი ჩაზრდით და პრიზმული ეპითელის ჩამოფცქვნიტ.

II ვარიანტით შეხორცება მიმდინარეობდა ჯირკვლების რეზერვული უჯრედების ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიით. ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის კერები განირჩევა უჯრედებისა და ბირთვების უფრო მცირე ზომებით და ეოზინოფილური ციტოპლაზიით. ისინი ფორმირდებიან ეროზიული ჯირკვლების

კედლებში და არ არიან დაკავშირებული ლორწოვანის მფარავ ეპითელთან.

I ვარიანტით შეხორცება აღინიშნა 23 შემთხვევაში 31-დან. II ვარიანტით შეხორცება კი – 8 შემთხვევაში. CIN 1 აღინიშნა 7 შემთხვევაში, CIN 2 – 9 შემთხვევაში.

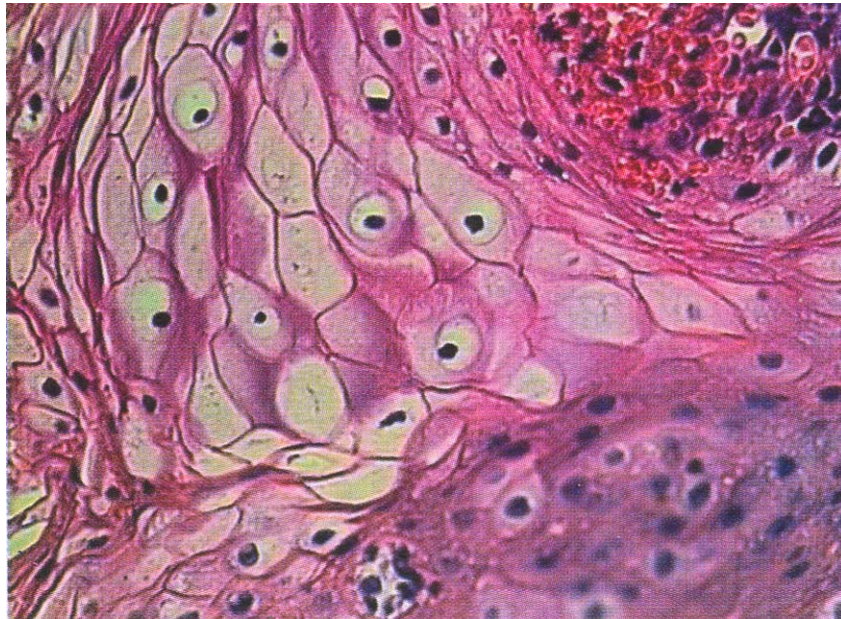
ამრიგად, ჩატარებულმა ჰისტოლოგიურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ჯირკვლოვანმა ფსევდოეროზიამ შეადგინა საკვლევი ჯგუფის შემთხვევების 37% (53 ფსევდოეროზია 143 შემთხვევიდან). ყველა შემთხვევაში აღინიშნა HPV-ინფექციის ნიშნები. ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზიის ყველა ფორმა–პროგრესირებადი, სტაციონარული და შეხორცებადი–დიაგნოსტირებული იყო შესაბამისად 12, 10, 31 შემთხვევაში.

ჩატარდა ლეიკოპლაკიური უბნების ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევა, ყველა შემთხვევისათვის (9 შემთხვევა) ლეიკოპლაკიის გარდა დამახასიათებელი იყო ბრტყელი კონდილომის არსებობა კოილოციტოზის ნიშნებით, სისხლძარღვოვან ეპითელური როზეტებით და სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული ჰიპერ- და პარაკერატოზით.

ბაზალური და შუამდებარე შრის ქვედა ნაწილებში განისაზღვრა მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის ჰიპერპლაზია, შუამდებარე შრის ზედა ნაწილების და ზედაპირული შრის კერატინიზაციის კერები უჯრედთა ჰიპერ- და პარაკერატოზის ხარჯზე. ლეიკოპლაკიის დროს აღინიშნა შემაერთებელქსოვილოვანი დვრილები, გარქოვანებული უჯრედები.

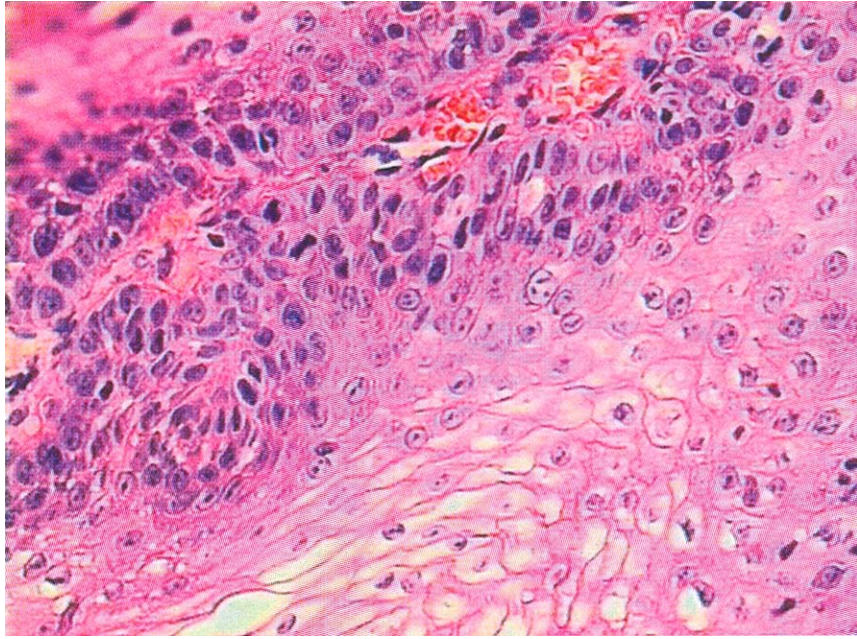
ჰისტოლოლოგიური გამოკვლევისას გამოვლინდა საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების სიხშირე, რომელიც მოცემულია ცხრილში 126.

ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას ყველა ამ დაზიანების ფონზე აღინიშნა ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (CIN) სხვადასხვა ხარისხი, რომელიც გამოვლინდა 39 შემთხვევაში, რამაც შეადგინა 27,2 %. მათ შორის CIN1 – 19 (13,3%), CIN2 – 15 (10,5%), CIN3 – 5 (3,5%).

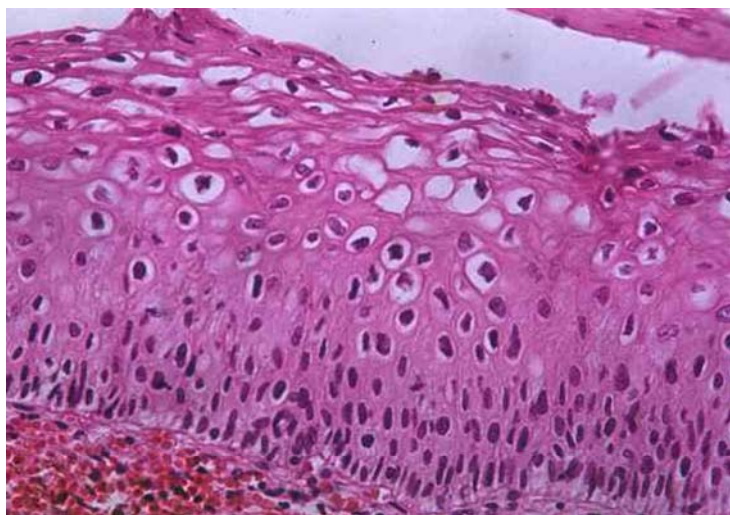


საშიფლოსნოს ყელის ბიოპტატის ჰისტოლოგიური გამოკვლევა. საშიფლოსნოს ყელის საშოსმხრივი ნაწილის მრავალშრიანი პრტყელი ეპითელი. კოილოციტოზი და ეპითელიუმის შუამდებარე შრის უჯრედების ბირთვების პიკნოზი (პრეპარატი შეღებულია ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება X400).

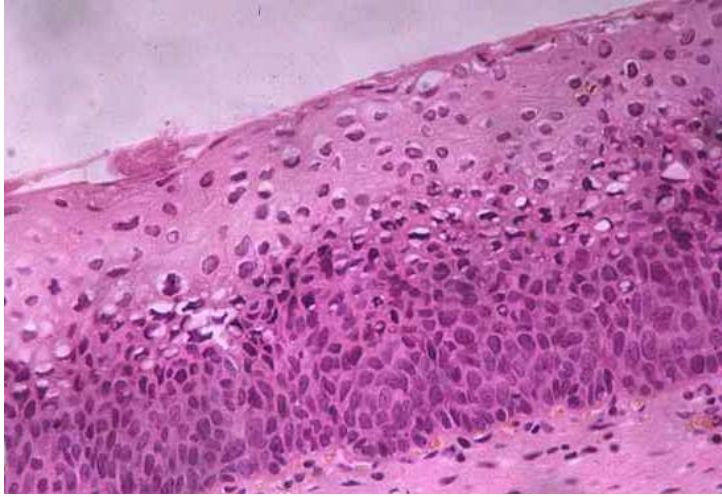




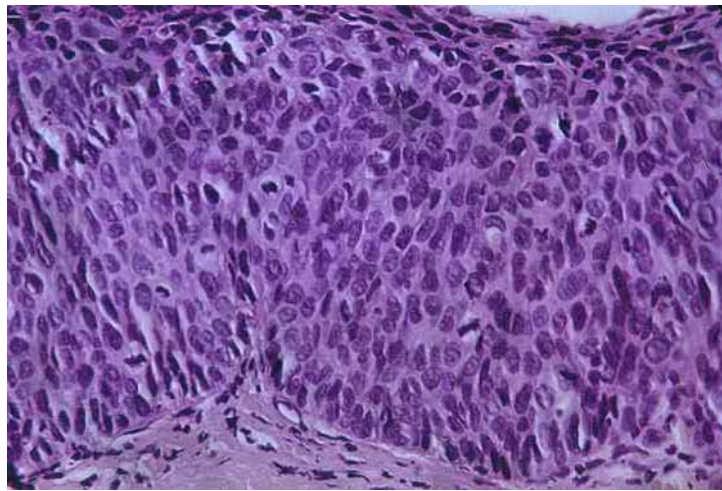
საშვილოსნოს ყელის საშოსმხრივი ნაწილის ბიოპტატის ჰისტოლოგიური გამოკვლევა. ჰიპერპლაზირებული ბაზალური შრე იკავებს ეპითელიუმის 1/3-ს. შუამდებარე შრეში უჯრედები ოპტიკურად ნათელი ციტოპლაზმით, პიკნოზური ბირთვებით - კოილოციტები. ბრტყელი კონდილომა CIN 1-ის ნიშნებით (პრეპარატი შეღებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება X400).



CIN 1 \_ HPV



CIN 2 \_ HPV



CIN 3 \_ HPV

ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას გამოვლენილი საშვილოსნოს  
 ყელის პათოლოგიების სიხშირე

ცხრილი №26

მწვავე და ქრონიკული ცერვიციტი	57	39,9%
ჰემორაიტი ეროზია	12	8,4%
ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზია	53	37,1%
• პროგრესირებადი	12	8,4%
• სტაციონარული	10	7%
• შეხორცებადი	31	21,7%
ლეიკოპლაკია	9	6,3%
CIN	39	27,3%

CIN-ის ჰისტოლოგიური სურათი ხასიათდებოდა შემდეგი ნიშნებით:

- 1) ბაზალური და პარაბაზალური შრის უჯრედების ჰიპერპლაზია;
- 2) უჯრედებისა და ბირთვების ფორმისა და ზომის ატიპია: ბირთვის გადიდება, ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსის გაზრდა, ქრომატინის არათანაბარი კონცენტრაცია, ბირთვის ჰიპერქრომია, ბირთვული მემბრანის გასქელება, უჯრედშორისი კავშირების შესუსტება უფრო გამოხატული იყო მძიმე დისპლაზიის დროს.

CIN 1-ის დროს აღინიშნა ბაზალური და პარაბაზალური შრეების პროლიფერაცია უჯრედული სტრუქტურული ცვლილებების გარეშე.

CIN 2-ის დროს ღრმა შრის უჯრედები განიცდის სტრუქტურულ ცვლილებებს: ბირთვ-ციტოპლაზმური თანაფარდობა ირღვევა ბირთვის სასარგებლოდ, აღინიშნება სუსტად გამოხატული ჰიპერქრომია. ამავე დროს გვხვდება შეუცვლელი უჯრედებიც.

CIN 3-ის შემთხვევაში მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელი თითქმის მთლიანად უკავია ღრმა შრის ჰიპერპლაზიურ და პოლიმორფულ უჯრედებს. ბირთვებიც ჰიპერქრომული და პოლიმორფულია, ბირთვაკების რაოდენობა მომატებულია და აქვს არასწორი კონტურები.

აგრეთვე ადგილი აქვს გიგანტური უჯრედების არსებობას, ციტოპლაზმის ვაკუოლიზაციას, ატიპიური უჯრედები ჩნდება ეპითელიური შრის სხვადასხვა დონეზე.

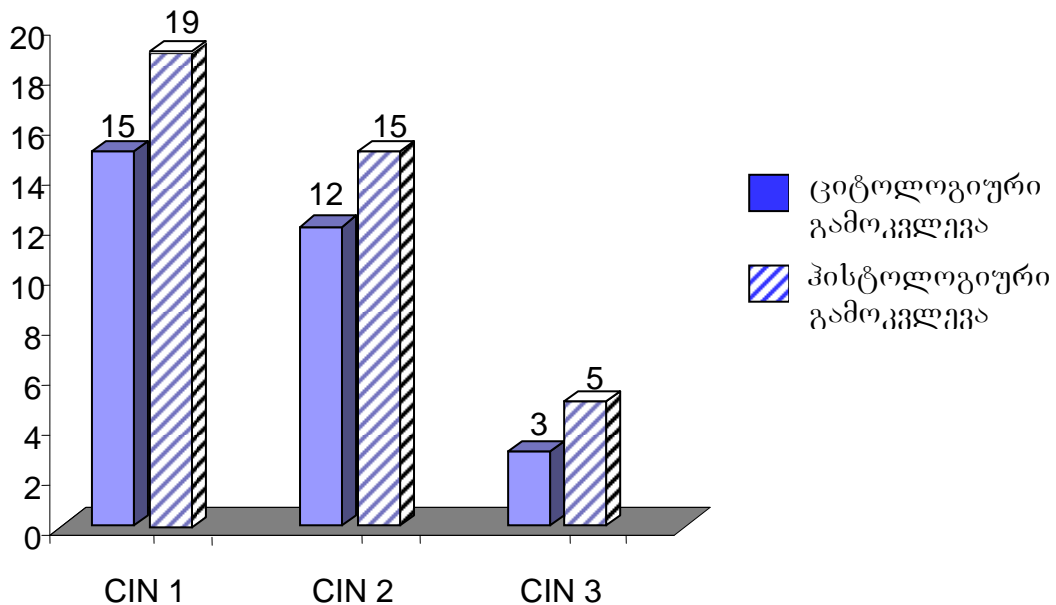
დისპლაზიის ხარისხის ზრდასთან ერთად პარალელურად შემცირდა კოილოციტების რიცხვი და გაიზარდა უჯრედების მიტოზური აქტივობა.

ჩვენი კვლევის შედეგად გამოვლინდა PAP-ტესტისა და ჰისტოლოგიური გამოკვლევის კორელაცია CIN-დაზიანებებთან კავშირში, რომელიც მოცემულია ცხრილში 127.

**PAP - ტესტისა და ჰისტოლოგიური გამოკვლევის კორელაცია  
CIN- დაზიანებებთან კავშირში**

ცხრილი №27

			ბრტყელი და მახვილწვეტიანი კონდილომის კომბინაცია	იზოლირებულად ბრტყელი კონდილომა	იზოლირებულად მახვილწვეტიანი კონდილომა
PAP-ტესტი	CIN 1	15	4	2	9
	CIN 2	12	3	1	8
	CIN 3	3	1	1	1
	სულ	30	8	4	18
ჰისტოლოგია	CIN 1	19	6	3	10
	CIN 2	15	4	2	9
	CIN 3	5	2	2	1
	სულ	39	12	7	20



ამრიგად, ჩატარებული მორფოლოგიური გამოკვლევების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ CIN-დაზიანებების გამოვლენისათვის PAP-ტესტის სარწმუნოება შეადგენს 76,9%-ს, ხოლო ჰისტოლოგიური გამოკვლევა ზუსტი დიაგნოზის დასმის საშუალებას იძლევა.

### 3.5 ეპრ სპექტროსკოპული გამოკვლევის შედეგები

ადამიანის პაპილომავირუსული ინფექციით გამოწვეული სასქესო ორგანოების დაზიანებისას ზემოთ ჩამოთვლილი პროცესების ღრმა შესწავლის მიზნით საჭიროდ ჩავთვალეთ შეგვესწავლა საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში თავისუფალი აზოტის ოქსიდის (NO), ჟანგბადის რეაქციული ფორმის (სუპეროქსიდრადიკალის  $O_2^-$ ) და

ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტების (პეროქსიდრადიკალის,  $LOO^-$ ) შემცველობა.

ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდის საშუალებით გამოკვლეული იყო საკვლევი ჯგუფის გენიტალურ კონდილომატოზიანი 78 პაციენტი, რომელთაც ბანალური ინფექციის – ტრიქომონოზისა და მიკოზის თანაარსებობისას აღენიშნათ HPV-ით გამოწვეული ციტომორფოლოგიური ცვლილებები, საკონტროლო ჯგუფში გამოკვლევა ჩატარდა რანდომიზებულად შერჩეულ 17 პაციენტს, რომელთაც აღენიშნებოდათ მხოლოდ ტრიქომონოზისა და მიკოზის კომპლექსური არსებობა.

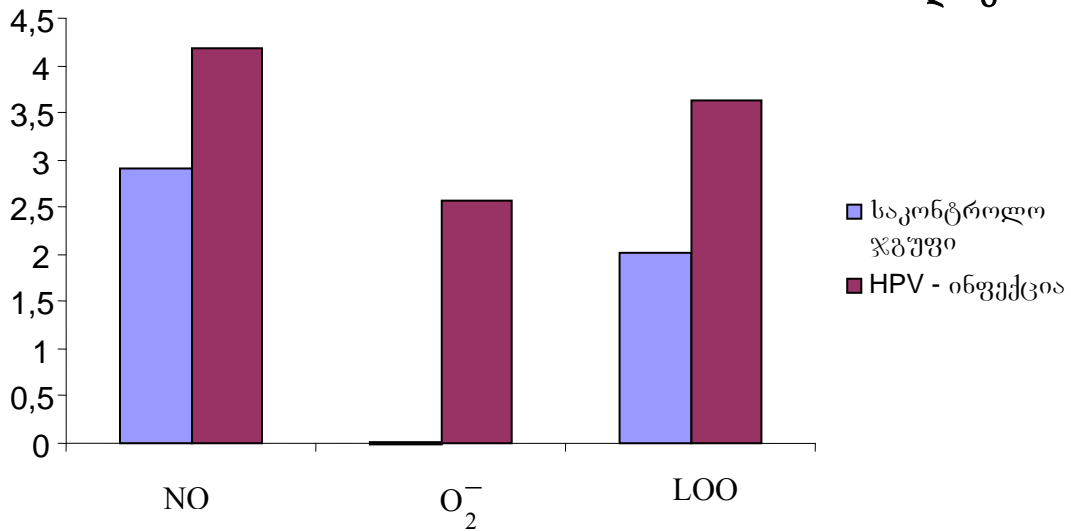
ცხრილ 128-ში მოცემულია გამოკვლეულ პაციენტთა საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში თავისუფალი აზოტის ოქსიდის (NO), ჟანგბადისა ( $O_2^-$ ) და ლიპიდების ( $LOO^-$ ) რეაქტიული ფორმების შემცველობის ცვლილებები.

**საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში თავისუფალი აზოტის ოქსიდის (NO), ჟანგბადისა ( $O_2^-$ ) და ლიპიდების ( $LOO^-$ ) რეაქტიული ფორმების შემცველობის ცვლილებები**

ცხრილი №28

	NO	$O_2^-$	$LOO^-$
საკონტროლო ჯგუფი n=17	2,90±0,1	-	2,02±0,34
HPV _ ინფექცია n=78	4,19±0,37	2,56±0,73	3,63±0,44
P	p<0,005		p<0,005

დიაგრამა 16



როგორც ცხრილის მონაცემებიდან ჩანს, საკონტროლო ჯგუფის პაციენტთა საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში რეგისტრირდა აზოტის ოქსიდისა და პეროქსიდრადიკალების ეპრ სიგნალები დაბალი ინტენსივობით. HPV-ინფექციან პაციენტთა გამოკვლევისას პეროქსიდრადიკალების (LOO<sup>-</sup>) ეპრ სიგნალის ინტენსივობა გაიზარდა 79%-ით ( $P < 0,005$ ), ასევე რეგისტრირდა სუპეროქსიდრადიკალების (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) სიგნალები, რაც მიანიშნებს თავისუფალრადიკალური ჟანგვითი პროცესების ინტენსიფიკაციაზე და უჯრედული მემბრანების პეროქსიდულ დაზიანებაზე. აზოტის ოქსიდის (NO) ეპრ სიგნალის ინტენსივობა საკვლევ ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით გაიზარდა 44%-ით ( $P < 0,005$ ) და რომელიც საშუალებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ იგი განპირობებულია HPV-ის მოქმედებით გამოწვეული ანთებითი პროცესის პირობებში NO-სინთაზას ექსპრესიის გაძლიერებით.

ამრიგად, ადამიანის პაპილომაავირუსის ეპითელიოციტებზე ზემოქმედების შედეგად ადგილი აქვს აზოტისა და ჟანგბადის

რეაქციული ნაერთების ( $\text{NO}$  და  $\text{O}_2^-$ ) გაძლიერებულ წარმოქმნას, რომლებიც იწვევენ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ( $\text{LOO}^-$ ) ჯაჭვურ რეაქციებს, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ დაავადების პათოგენეზში.

#### 4. მიღებული შედეგების განხილვა

სქესობრივი გზით გადამცემ დაავადებებს შორის განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება პაპილომავირუსულ ინფექციას და მის გამომწვევს ონკოგენურ ვირუსს – ადამიანის პაპილომავირუსს (HPV), რომელსაც შეუძლია მოახდინოს როგორც კეთილთვისებიანი, ასევე ავთვისებიანი ნეოპლაზიური პროცესის განვითარება. ბოლო ორი ათწლეულის მანძილზე ჩატარებული მრავალი კვლევის შედეგად დამტკიცებულია HPV-ის ეტიოლოგიური როლი საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარებაში, ასეთი ეტიოპათოგენური კავშირის ძირითად ნიშანს წარმოადგენს ის, რომ თანამედროვე მოლეკულურ-ბიოლოგიური მეთოდების საშუალებით საშვილოსნოს ყელის კიბოს სიმსივნური ქსოვილიდან 95-100%-ში ვლინდება HPV-ის დნმ.

დღეისათვის იდენტიფიცირებულია HPV-ის 100 სეროტიპზე მეტი, რომელიც ერთმანეთისგან განსხვავდება ეპიდემიოლოგიური მნიშვნელობით და კლინიკური სიმპტომატიკით. ყველაზე მეტ მეცნიერულ და პრაქტიკულ ინტერესს იწვევს HPV-ის მუკოზოტროპული ჯგუფი, რომელიც მოიცავს 40 სეროტიპს და რომელიც უპირატესად იწვევს ანოგენიტალური არის ინფიცირებას. მოლეკულურ-ბიოლოგიური მეთოდების საშუალებით გამოყოფილია



HPV-ის გარკვეული სეროტიპები და ონკოგენობის ხარისხის მიხედვით ემნიან რისკ-ჯგუფებს. დადგენილია, რომ ქსოვილთა ავთვისებიანი გადაგვარება ყველაზე მეტად დაკავშირებულია HPV-ის 16, 18, 31, 33, 45 სეროტიპებთან, ისინი მიეკუთვნებიან მაღალი ონკოგენობის რისკ-ჯგუფს, ხოლო HPV 6, 11, 42, 43, 44 – დაბალ ონკოგენურ რისკ-ჯგუფს.

ორგანიზმში მოხვედრისას პაპილომავირუსი აინფიცირებს ეპითელის ბაზალურ შრეს. ყველაზე სუსტ ადგილს წარმოადგენს საშვილოსნოს ყელის ტრანსფორმაციის ზონა, სადაც მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელი გადადის ცილინდრულ ეპითელში. HPV-ის განვითარების ციკლი შეიძლება წარმოდგენილ იქნეს ინფექციის ორი შედარებით დამოუკიდებელი ვარიანტის გამოსავლით: 1. HPV-ის რეპლიკაცია, 2. ინფიცირებული უჯრედის ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია. პაპილომავირუსების ონკოგენური პოტენციალი არსებითად ვარირებს. საშვილოსნოს ყელის სიმსივნურ უჯრედებში ვირუსის გენომი აქტიურად ტრანსკრიპცირდება, ხოლო ნეოპლაზიური პროცესის განვითარებაში მნიშვნელოვანი როლი აქვს „უცხო“ გენეტიკური ინფორმაციის პერსისტენციას.

აუცილებელ პირობას წარმოადგენს უჯრედული გენების სტრუქტურისა და ფუნქციის დარღვევა. რადგან E<sub>1</sub>-E<sub>2</sub> გენი რეგულირებას და კონტროლირებას უწევს ვირუსულ ტრანსკრიპციას, მათი დაშლა მთავრდება E<sub>6</sub> და E<sub>7</sub> გენების არაკონტროლირებადი ექსპრესიით, რომლებიც უშუალოდ იწვევს სიმსივნური ტრანსფორმაციის პროცესებს, E<sub>6</sub> და E<sub>7</sub>-ის ონკოგენური თვისება განპირობებულია მათი უნარით წარმოქმნან კომპლექსი უჯრედული ზრდის სუპრესორულ ცილებთან p-53 (E<sub>6</sub>) და pRb (E<sub>7</sub>), რაც

თავისთავად განაპირობებს პროლიფერაციულ პროცესებზე კონტროლის ნორმალური მექანიზმის დარღვევას. ამას მივყავართ უჯრედის ციკლის სტრუქტურის დარღვევამდე და უჯრედის დაყოფის რიცხვის გაზრდამდე. HPV-ის მოლეკულური სტრუქტურა და ბიოლოგიური თვისებები საკმაოდ სრულად არის შესწავლილი, მაგრამ ამასთან ერთად ვირუსის კანცეროგენული ეფექტის რეალიზაციის კონკრეტული გზები მოითხოვს შემდგომ დაზუსტებას.

დღეისათვის დაგროვილი ეპიდემიოლოგიური მონაცემები ერთმანეთისგან განსხვავდება HPV-ის მტარებლობისა და ავადობის სხვადასხვა მაჩვენებლებით. შეჯამებული მონაცემებით პაპილომავირუსით ინფიცირების სიხშირე განვითარებულ ევროპულ ქვეყნებში მერყეობს 5-დან 45%-მდე. HPV-ინფექციის სიხშირის ვარიაბელობა სხვადასხვა ეთნიკურ-გეოგრაფიულ რეგიონებში განისაზღვრება ქცევის, სოციალურ-ეკონომიკური, სამედიცინო და ჰიგიენური ფაქტორებით. ახალგაზრდობის, განსაკუთრებით მოზარდების სექსუალური აქტივობის ზრდამ, განპირობებულმა ძირითადად სოციალური მოტივებით, გამოიწვია გენიტალური პაპილომავირუსული ინფექციის ფართოდ გავრცელება.

მეცნიერები ფიქრობენ, რომ 18-28 წლის ასაკის სექსუალურად აქტიური ადამიანების დაახლოებით 15-20% ინფიცირდება HPV-ით. პაპილომავირუსული ინფექციის მედიკო-სოციალური მნიშვნელობის მიუხედავად საქართველოში არ ჩატარებულა HPV-ინფექციის გავრცელების, პაპილომავირუსით გამოწვეული სხვადასხვა დაზიანების მეცნიერული კვლევა.

ჩვენ გამოვიკვლიეთ გენიტალიების პაპილომავირუსული ინფექციით გამოწვეული კონდილომატოზის სიხშირე იმ ქალებში, რომელთაც მომართეს ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიის შესწავლის – კოლპოსკოპიის კაბინეტს 2003-2005 წლებში, გამოვლინდა კონდილომატოზის 143 შემთხვევა, რომლის სიხშირემ შეადგინა 32%, რაც საკმაოდ მაღალი მაჩვენებელია. ეს განპირობებულია იმით, რომ პაციენტები კოლპოსკოპიის კაბინეტს მიმართავენ სასქესო ორგანოების ქვედა ტრაქტში მნიშვნელოვანი პრობლემების გააქტიურების გამო.

სასქესო ორგანოების ლორწოვანზე HPV-ინფექციის მოქმედების რეზულტატს წარმოადგენს: ა) ინფექციის კლინიკური ფორმა – ხასიათდება ეგზოფიტური წარმონაქმნებით; ბ) სუბკლინიკური, რომელიც ხასიათდება ეპითელიური ქსოვილის დაზიანებით მკვეთრად გამოხატული ეგზოფიტური ზრდის გარეშე, რომელიც გამოვლინდება კოლპოსკოპიური, ციტოლოგიური და ჰისტოლოგიური გამოკვლევებისას; გ) ლატენტური, ასიმპტომური – დიაგნოსტიკა მოლეკულურ-ბიოლოგიური ტესტების საშუალებით.

განსაკუთრებულ დიაგნოსტიკურ სირთულეს წარმოადგენს ინფექციის ლატენტური ფორმა, რომლის დროსაც ვირუსის არსებობის მიუხედავად, ქსოვილში მორფოლოგიური ცვლილებები არ აღინიშნება. ვირუსის გამოვლენის ყველაზე უფრო ადექვატური დიაგნოსტიკური მეთოდის არჩევას შეუძლია პირველადი და მეორადი სკრინინგის ეფექტურობის განსაზღვრა და საშვილოსნოს ყელის კიბოსწინარე

დაზიანებების ადრეული გამოვლენა, განსაკუთრებით ინფექციის ლატენტური ფორმის დროს.

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტთა უმრავლესობას – 90 ქალს (63%) – შეადგენდა პაციენტები სუბკლინიკური ფორმით, რომელთაც კონდილომატოზის დიაგნოზი დაესვათ კოლპოსკოპიის დროს. კლინიკური გამოვლინება აღენიშნათ 53 პაციენტს (37%) და წარმოდგენილი იყო გენიტალური არის კონდილომების სხვადასხვა ვარიანტით. 90 პაციენტს ჰქონდა თვალისთვის შეუმჩნეველი კონდილომატოზური წანაზარდები საშოს კედლებზე და ინფექციის დამატებითი უბნები საშოს კედლებსა და საშვილოსნოს ყელზე.

გენიტალური პაპილომავირუსული ინფექციის გავრცელების ძირითად ფაქტორს წარმოადგენს სქესობრივი გზით მისი გადაცემა. ინფიცირების სიხშირე ბევრად არის დამოკიდებული სექსუალურ სტატუსზე, სოციალურ და ქცევის ფაქტორების ერთობლიობაზე.

გამოკვლეული იყო პაციენტები 17-დან 53 წლამდე (ქალაქში მცხოვრები 62,2%, სოფელში მცხოვრები 37,8%). HPV-ინფექციის ასაკობრივი გავრცელების შეფასებისას ყველაზე მაღალი სიხშირე აღმოჩნდა 25-29 და 30-34 წლის ასაკობრივ ჯგუფში, რამაც შეადგინა 25,9% და 30,8%. ეს მონაცემები შეესაბამება ლიტერატურის მონაცემებს იმის შესახებ, რომ ავადობის პიკი მოდის ქალთა სქესობრივი და რეპროდუქციული ფუნქციის მაღალი აქტივობის პერიოდზე.

ანამნეზის შეგროვებისას და კლინიკური გამოკვლევებისას გათვალისწინებული იყო HPV-ინფექციის გამოვლინებაზე და მის პროგნოზზე მოქმედი ეგზოგენური ფაქტორები: სქესობრივი ცხოვრების დაწყების ასაკი, სქესობრივი ცხოვრების ხანგრძლივობა, სქესობრივი

ცხოვრების აქტივობა, კონტრაცეპციის მეთოდები, თამბაქოს მოხმარება, სქესობრივი გზით გადამცემი სხვა დაავადებები.

დადგენილია, რომ სექსუალური ქცევა (სქესობრივი ცხოვრების ადრე დაწყება, კონტრაცეპციის ბარიერული მეთოდების გამოუყენებლობა, სქესობრივი პარტნიორების დიდი რიცხვი) წამოადგენს HPV-ით დასნებოვნების ძირითად რისკ-ფაქტორს.

პაციენტების უმრავლესობამ აღნიშნა სქესობრივი ცხოვრების დაწყება 17-20 წლის ასაკში (43,3%), 14-16 წლის ასაკში კი – 17,5%-მა. სქესობრივი ცხოვრების ხანგრძლივობა 5 წელზე მეტი აღნიშნათ 102 პაციენტს (71,3%), 2-5 წლამდე – 36 (25,2%), 1 წლამდე – 5 პაციენტს (3,5%).

სქესობრივი ცხოვრების სიხშირე კვირაში 4-ჯერ და მეტად აღნიშნა 15 პაციენტმა (10,5%), კვირაში 2-3-ჯერ – 78 პაციენტმა (56,9%). კვირაში 1-ჯერ – 36-მა (25,2%), თვეში 2 -ჯერ – 8 პაციენტმა (5,6%).

პაციენტთა 5,6% იყენებდა ორალურ კონტრაცეპტივებს, 9,8% – უპირატესობას ანიჭებდა კონდომს, 7,7% – საშვილოსშიგა საშუალებას, პაციენტთა უმრავლესობა – 76,2% – არ იცავდა თავს ორსულობისაგან.

HPV-ით ინფიცირების რისკ-ფაქტორებს შორის ხშირად აღნიშნავენ სქესობრივი ცხოვრების დაწყებას ადრეულ ასაკში, რაც აიხსნება გოგონებში საშვილოსნოს ყელის ეპითელის არასრულფასოვნებით და სქესობრივი პარტნიორების ხშირი ცვლით.

მეცნიერთა შრომებში გაანალიზებულია HPV-ინფექციის განვითარებასა და მის სიმძიმეზე ისეთი მავნე ფაქტორის ზემოქმედება, როგორცაა თამბაქოს მოხმარება. საკვლევ ჯგუფში ყოველი მესამე ქალი (34,3%) იმყოფებოდა ამ რისკ-ფაქტორის ქვეშ.

საინტერესოა ის ფაქტი, რომ I ჯგუფში 49 მწეველიდან 22 პაციენტს (44,9%) დაუდგინდა CIN-ის სხვადასხვა ხარისხი, ე.ი. ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის ჯგუფში ჭარბობდა მწეველი ქალები (73,3%).

აქედან გამომდინარე, თამბაქოს მოხმარება უნდა განვიხილოთ არა მარტო როგორც HPV-ინფექციის განვითარების რისკ-ფაქტორი, არამედ როგორც საშვილოსნოს ყელის ვირუსული დაზიანების პროგრესიის, დისპლაზიისა და კანცეროგენუზის განვითარების კოფაქტორი. მოწევას მივყავართ ქსოვილში კანცეროგენული ნივთიერებების დაგროვებამდე, საშოს ნორმალური ბიოცენოზის ცვლილებებამდე, სისხლის პლაზმაში ვიტამინების–ანტიოქსიდანტების დონის დაქვეითებამდე, ადგილობრივი და სისტემური იმუნიტეტის დათრგუნვამდე, რომლებიც თავისთავად ხელს უწყობს CIN-ისა და შემდგომში საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარებას (87, 100). მეორეს მხრივ, არსებობს მონაცემები, რომ ვირუსით დაზიანებისას საშვილოსნოს ყელის უჯრედები უფრო მეტად მგრძნობიარები ხდებიან ისეთი ნივთიერებების მიმართ, როგორცაა benzopyrene, რაც იწვევს მის სწრაფ ტრანსფორმაციას და სიმსივნურ ზრდას.

ანამნეზის შეგროვებისას საკვლევი ჯგუფის თითქმის ყველა პაციენტი უჩიოდა ქავილსა და წვას გარეთა სასქესო ორგანოების არეში და საშოდან ჭარბ გამონადენს, რომელიც ძირითადად დაკავშირებული იყო თანმხლებ სქესობრივი გზით გადამცემ სხვა ინფექციასთან. HPV-ინფექციის პათოგნომური ნიშანი დისპარენურია აღენიშნა 13 პაციენტს, სქესობრივი კონტაქტის დროს სისხლიანი გამონადენი – 3 პაციენტს.

ზოგადი კლინიკური გამოკვლევის დროს ყურადღება გამახვილებული იყო მენსტრუაციულ ციკლზე, მენარხეზე, მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობაზე, მის ხასიათზე. განსაკუთრებული თავისებურება არ გამოვლენილა, რადგან ქალთა უმრავლესობას ჰქონდა თანმხლები გინეკოლოგიური დაავადება, რომლებიც თავისთავად იწვევენ მენსტრუაციული ციკლის ხასიათის ცვლილებებს.

რეპროდუქციული ფუნქციის ანალიზმა აჩვენა, რომ საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში შედარებით დაბალი იყო ორსულობისა და მშობიარობის მაჩვენებლები, ხოლო მშობიარობის შემდგომი პერიოდის გართულებები, კერძოდ, რბილი სამშობიარო გზების ტრავმატიზმი, მშობიარობისას საშვილოსნოს ყელის ჩახევა, მშობიარობის შემდგომი ენდომეტრიტის და სისხლდენის სიხშირე მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ძალზედ მაღალი იყო ხელოვნური აბორტის მაჩვენებლებიც. ამ პათოლოგიებით გამოწვეული საშვილოსნოს ყელის ტრავმა საუკეთესო პლაცდარმს წარმოადგენს პაპილომავირუსის შეჭრისათვის და ვირუსის რეპლიკაციისთვის.

საკვლევი ჯგუფში უშვილობის დიაგნოზი დაესვა 31 პაციენტს (21,7%), ამათგან I-ადი უშვილობა იყო 22 პაციენტში (15,4%), ხოლო II-ადი უშვილობა – 9 პაციენტში (6,3%), რომელიც განპირობებული იყო ნაადრევი მშობიარობით, თვითნებითი აბორტითა და მკვდრადშობადობით. უშვილობის დიაგნოზში წამყვანი იყო რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციის დარღვევები – ენდოკრინული და ანთებითი გენეზის დაავადებები, რასაც თან ახლდა პაპილომავირუსული ინფექციის გამოვლინებაც. ენდოკრინოლოგიური

გენეზის დაავადებებში ჭარბობდა საკვერცხეების დისფუნქცია, შედარებითი ან აბსოლუტური ჰიპერესტროგენიით მიმდინარე დაავადებების – ენდომეტრიოზის, საშვილოსნოს მიომის, ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის, ენდომეტრიუმის პოლიპის სიხშირე.

ანთებითი გენეზის დაავადებებში ჭარბობდა ქრონიკული სალპინგოოოფორტი და კოლპიტი, ენდოცერვიციტი.

ჩვენს მიერ ჩატარებული გამოკვლევებით HPV-ინფექცია, როგორც მონონფექცია, საერთოდ არ დაფიქსირდა, ყველა შემთხვევაში იგი ასოცირებული იყო ბაქტერიული ან/და ვირუსული ბუნების ინფექციურ აგენტებთან, ამასთან ყოველთვის აღინიშნა ორი ან მეტი ინფექცია.

ყველაზე მაღალი იყო ბაქტერიული ვაგინოზის (63,6%), კანდიდოზის (56,6%) და ტრიქომონადული ინფექციის (54,5%) სიხშირე, ქლამიდიური ინფექცია – 9,1%-ში. ვირუსული ინფექციებიდან ყველაზე მაღალი იყო ჰერპეს-ვირუსული ინფექცია – 14,7%. ამგვარად, HPV-ისა და სხვა ინფექციების ასოციაციების მაღალი სიხშირე ამოწმებს ვირუსის გადაცემის სქესობრივ გზას.

მიღებული შედეგები მიუთითებს საშვილოსნოს ყელის პაპილომავირუსული ინფექციის დროს დარღვევების მრავალსისტემურობაზე და პაციენტების იმუნური სისტემის დარღვევებზე აუტოიმუნური და იმუნოდეფიციტური მდგომარეობების სახით, რაც არასასურველ ფონს ქმნის და ხელს უწყობს ინფექციის ქრონიზებას.

აღნიშნული ფაქტორები შესაძლოა არა მარტო ხელს უწყობს HPV-ით დაზიანების განვითარებას, არამედ მოქმედებენ დაავადების



კლინიკურ სურათზეც. პაციენტებში დაქვეითებული იმუნიტეტით აღინიშნება დაავადების სწრაფი პროგრესირება.

ჩვენს კვლევაში პაპილომა ვირუსული ინფექციის შესწავლისას კლინიკო-სოციალური თავისებურებების შესწავლის გარდა ვატარებდით პაპილომა ვირუსით გამოწვეული დაზიანებების გამოვლენის დიაგნოსტიკური მეთოდების შედარებით ანალიზს.

დიაგნოსტიკის ყველაზე ეფექტური და სპეციფიკური მეთოდის შემუშავების მიზნით გამოყენებული იქნა შემდეგი მეთოდები: კოლპოსკოპიური გამოკვლევა, ციტოლოგიური გამოკვლევა – PAP-ტესტი და ჰისტოლოგიური გამოკვლევა.

კოლპოსკოპიური გამოკვლევით გამოვლინდა გენიტალიების პაპილომა ვირუსული ინფექციის რიგი თავისებურებანი. ვირუსით ინფიცირებისთვის დამახასიათებელ კოლპოსკოპიურ კრიტერიუმს წარმოადგენდა მახვილწვეტიანი კონდილომები, რომლებიც გამოუვლინდათ პაციენტთა 95,1%-ს. ამასთან ისინი ლოკალიზებული იყვნენ მხოლოდ ვულვაზე, პერიურეთრულ არეში და საშოს კედელზე, საშვილოსნოს ყელზე მახვილწვეტიანი კონდილომის არსებობა არ აღინიშნა. ბრტყელი კონდილომის არსებობა აღინიშნა პაციენტთა 18,2%-ში, რომელიც ლოკალიზებული იყო საშვილოსნოს ყელზე და მხოლოდ 1 შემთხვევაში საშოს კედელზე. კომბინირებულად ბრტყელი და მახვილწვეტიანი კონდილომა აღინიშნა შემთხვევათა 13,3%-ში.

კოლპოსკოპიურად მახვილწვეტიანი კონდილომა წარმოადგენს მოთეთრო ეპითელურ წარმონაქმნს თითისმაგვარი ან კონუსისებრი წანაზარდებით ქვეშმდებარე სტრომის სისხლძარღვებით. ბრტყელი კონდილომა ვიზუალიზირდება როგორც ბრტყელი, ან ოდნავ ამოზნექილი

თეთრი უბანი ნათელი კონტურებით, რომელიც კარგად ჩანს ძმარმყავის სინჯის შემდეგ, შილერის ტესტით აღინიშნება ლუგოლის ხსნარის ნაწილობრივი და არათანაბარი შთანთქმა.

ბოლო ათწლეულის გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ მახვილწვეტიანი კონდილომის განვითარება დაკავშირებულია HPV-ის დაბალონკოგენურ ტიპებთან, ხოლო ბრტყელი კონდილომის განვითარება – HPV-ის მაღალონკოგენურ ტიპებთან.

გაფართოებული კოლპოსკოპიის ჩატარებისას პაციენტთა თითქმის ნახევარს გამოუვლინდა ატიპიური ტრანსფორმაციის ზონა (48,9%). საშვილოსნოს ყელის დაზიანების ყველაზე უფრო პათოგნომურ ნიშანს წარმოადგენდა იოდ-ნეგატიური უბნები ლუგოლის ხსნარის ნაწილობრივი და არათანაბარი შთანთქმის უნარით, რომელიც გამოვლინდა 65%-ში, ასევე აცეტო-თეთრი ეპითელი – 46,8%-ში, ატიპიური ეპითელის უბანში აღინიშნა პუნქტაცია 14,8%-ში, მოზაიკა – 9,1%-ში.

წარმოდგენილი კოლპოსკოპიური ნიშნები უმრავლეს შემთხვევაში შეთავსებული იყო საშვილოსნოს ყელის სხვადასხვა პათოლოგიებთან.

ამგვარად, კოლპოსკოპიური გამოკვლევის სტადიაზე შესაძლებელია HPV-ინფექციისთვის დამახასიათებელი სპეციფიური ნიშნების, დაზიანების ლოკალიზაციის, მისი გავრცელების ხასიათის განსაზღვრა და იმ უბნების გამოვლენა, რომლებზეც აუცილებელია დამიზნებითი ბიოფსიის ჩატარება. კოლპოსკოპია უნდა განვიხილოთ, როგორც პაპილომაჯირუსული ინფექციის სუბკლინიკური ფორმის გამოვლენის ყველაზე მგრძობიარე მეთოდი.

ადამიანის პაპილომავირუსის ციტოპათიური მოქმედების ეფექტის შესაფასებლად ციტოლოგიური მეთოდის დიაგნოსტიკური ფასეულობის შესახებ მონაცემები სხვადასხვაგვარია. ზოგიერთი მკვლევარი ციტოლოგიური გამოკვლევის დროს ეპითელურ უჯრედებში კოილოციტოზის არსებობას თვლის HPV-ის პათოგნომურ ნიშნად. სხვათა გამოკვლევებში იდენტიფიცირებული იყო უჯრედული ელემენტების კოილოციტოზური ნიშნები მხოლოდ ჰისტოლოგიურად კონდილომის დიაგნოზის დასმის 35-60%-ში.

ციტოლოგიური მასალის გამოკვლევა ჩაუტარდა საკვლევი ჯგუფის ყველა პაციენტს, რომელთაც კოლპოსკოპიური გამოკვლევის დროს დაუდგინდათ ბრტყელი და მახვილწვეტიანი კონდილომების არსებობა.

ციტოლოგიური მასალის რაოდენობრივი და ხარისხობრივი დიფერენციულ-დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების დადგენის მიზნით შედგენილი იქნა ციტომორფომეტრული ალგორითმი, რომელიც მოიცავდა 9 პარამეტრს: კოილოციტების რაოდენობა, ჰიპერკერატოზი, პარაკერატოზი, რეზერვული უჯრედები, ჯირკვლოვანი უჯრედები, ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსის მსუბუქი, ზომიერი, მძიმე ხარისხის დარღვევა.

მიღებული შედეგების მიხედვით HPV-ინფექციის არსებობის სარწმუნო ნიშნებს მიეკუთვნა და სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა კოილოციტების რაოდენობა, პარაკერატოზი, ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია. კოილოციტოზის მიხედვით HPV-ით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებების დიაგნოზი დაესვა 98 პაციენტს, რამაც შეადგინა 68,5%.

სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა ჰიპერკერატოზის, რეზერვული და ჯირკვლოვანი უჯრედების, ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსის მსუბუქი, ზომიერი, მძიმე ხარისხის დარღვევის მაჩვენებლები.

ციტოლოგიური გამოკვლევისას მასალაში აღმოჩნდა ინფექციური აგენტებით: *Trichomonas vaginalis*-ით, *Candida*-ს ტიპის სოკოთი, კოკობაცილური ფლორით, მარტივი ჰერპესვირუსით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებების მაღალი სიხშირე.

ძალიან მნიშვნელოვანია PAP-დიაგნოსტიკისას ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (CIN) ციტოლოგიური ნიშნების გამოვლენა. ჩვენს გამოკვლევაში CIN-ის დიაგნოზი დაესვა 30 პაციენტს, რამაც შეადგინა საკვლევი ჯგუფის პაციენტთა 21%. მათ შორის CIN 1 – 15 პაციენტს (10,5%), CIN 2 – 12 პაციენტს (8,4%), CIN 3 – 3 პაციენტს (2,1%).

CIN დაზიანებებს თან ახლდა სხვადასხვა სახის ჰიპერპლაზიები, 73,3%-ში ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, 36,6%-ში – რეზერვულუჯრედოვანი ჰიპერპლაზია, შედარებით ნაკლებად ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია – 23,3%, მიკროგლანდური ჰიპერპლაზია კი ძალზე იშვიათია – 6,6%.

ციტოლოგიური გამოკვლევისას კოილოციტოზის გამოვლენის შედარებით დაბალი სიხშირე აიხსნება იმით, რომ გამოსაკვლევ მასალაში ყველაზე დიდი რაოდენობით ხვდება ეპითელიუმის ზედაპირული შრის უჯრედები, მაშინ როდესაც კოილოციტოპია შეიძლება ლოკალიზებული იყოს მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის

ღრმა შრეებში. ამასთან, ციტოლოგიურ მასალაში კოილოციტოატიპიის არსებობა მიუთითებს პაპილომავირუსული ინფექციის აქტივობაზე.

პაპილომავირუსული ინფექციის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტს წარმოადგენს ჰისტოლოგიური გამოკვლევა. ჰისტოლოგიური გამოკვლევა ჩაუტარდა საკვლევი ჯგუფის ყველა პაციენტს კოლპოსკოპიის დროს მახვილწვეტიანი კონდილომის რეზექციის, ბრტყელი კონდილომისა და საშვილოსნოს ყელის დამიზნებითი ბიოფსიის შედეგად მიღებულ ჰისტოლოგიურ მასალებს.

ჰისტოლოგიური გამოკვლევა ჩაუტარდა 136 რეზექცირებულ მახვილწვეტიან კონდილომას. დადგინდა, რომ ყველა რეზექცირებულ წარმონაქმნს გააჩნდა კლასიკური მახვილწვეტიანი კონდილომისთვის დამახასიათებელი ძირითადი ციტომორფოლოგიური ნიშანი – კოილოციტები–ეპითელიოციტები „პერინუკლეური სიცარიელით“.

სინათლის მიკროსკოპით დათვალიერებისას მახვილწვეტიანი კონდილომა წარმოადგენდა ბრტყელი ეპითელის პაპილარული სტრუქტურებისა და შემაერთებული ქსოვილის ფაშარი ბოჭკოვანი შრეების ერთობლიობას, ჭარბად ინფილტრირებული ლიმფოციტური ელემენტებით და აკანტოზური სტრუქტურებით. პაპილომატოზი გამოწვეული იყო ეპითელიოციტების და სისხლძარღვების ეგზოფიტური პროლიფერაციით. კონდილომის ჰისტოლოგიურ ანათალში არ იყო დარღვეული მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის შრეობრიობა, იგი შეიცავდა ზედაპირულ, შუამდებარე და ბაზალურ შრეებს. რაც უფრო ზედაპირულად გადიოდა ანათალი მახვილწვეტიანი კონდილომის დვრილში, მით მეტი იყო კოილოციტების რიცხვი.

ზედაპირულ შრეებში აღინიშნა ჰიპერ-, პარაკერატოზის მცირე კერები და უჯრედები კერატოჰიალინის ჩანართებით.

ამრიგად, ჩვენს მიერ შესწავლილი მასალით დადგინდა, რომ რეზერვირებული წარმონაქმნის ჰისტოლოგიური სტრუქტურა და არქიტექტონიკა სავსებით შეესაბამებოდა მახვილწვეტიანი კონდილომის ჰისტოარქიტექტონიკას და შეიცავდა ადამიანის პაპილომავირუსული ინფექციისათვის დამახასიათებელ ციტომორფოლოგიურ ელემენტებს.

ბრტყელი კონდილომის ჰისტოლოგიურმა გამოკვლევამ (25 შემთხვევა) აჩვენა, რომ ბრტყელი კონდილომა ხასიათდება მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის გასქელებით შუამდებარე და ზედაპირული შრის უჯრედების ხარჯზე, პარა-, ჰიპერკერატოზის და აკანტოზის მოვლენებით. ბრტყელი ეპითელის ერთ-ერთ განმასხვავებელ ნიშანს წარმოადგენს ეპითელურ შრეში კაპილარული სისხლძარღვების ახლად წარმოქმნა, რომელიც ქმნის თავისებურ სისხლძარღვოვან-ეპითელურ როზეტს. სისხლძარღვების აქტიური პროლიფერაცია შეთავსებულია ბაზალური შრის ეპითელიოციტების გამრავლებასთან. კაპილარების ნაწილი ატიპიური აგებულებისაა – არ გააჩნია ბაზალური მემბრანა, დარღვეულია სისხლძარღვების ჩვეულებრივი არქიტექტონიკა.

საკვლევი ჯგუფის 25 პაციენტში საშვილოსნოს ყელზე ბრტყელი კონდილომის არსებობისას აღინიშნა თანმხლები ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის სხვადასხვა ხარისხი: CIN 1 – 10 შემთხვევაში, CIN 2 – 7 შემთხვევაში, CIN 3 – 4 შემთხვევაში, სულ CIN დაზიანებები იყო 21 შემთხვევაში (14,7%).

საშვილოსნოს ყელის ბიოპტატთა გამოკვლევისას 143-დან 57 შემთხვევაში აღინიშნა მწვავე და ქრონიკული ცერვიციტისთვის დამახასიათებელი ჰისტომორფოლოგიური ნიშნები, რამაც შეადგინა 39,8 %.

ჰისტოლოგიურმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ საშვილოსნოს ყელის დაზიანების ნოზოლოგიური ფორმისაგან დამოუკიდებლად საკმაოდ ბევრი დაკვირვების ძირითად ხაზს წარმოადგენდა ეგზოცერვიქსის ქრონიკული ანთება, რომელიც უპირატესად გამოვლინდა ლორწოვანი გარსის საკუთარი შრის ლიმფოციტური ინფილტრაციით. ანთებითი ინფილტრაციის გამოხატვის ხარისხი მნიშვნელოვნად ვარირებს – ბაზალური მემბრანის ქვეშ მცირე რაოდენობით ლიმფური ელემენტების დაგროვებით ან ლორწოვანი გარსის საკუთარ შრეში ჭარბად გამოხატული დიფუზიით, რაც დამოკიდებული იყო ადამიანის პაპილომავირუსთან ერთად სხვა თანმხლები ინფექციური აგენტის არსებობაზე.

12 შემთხვევაში აღინიშნა ცერვიციტი ჭეშმარიტ ეროზიასთან ერთად. ეროზიის ფუძე წარმოდგენილი იყო ფაშარი შემაერთებული ქსოვილის გამოხატული ანთებითი ინფილტრაციით და მკვეთრად გაფართოებული, ზედაპირამდე ამოსული სრულფასოვანი კაპილარებით ან გრანულაციური ქსოვილით. ჭეშმარიტი ეროზიის კიდეებში მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელი მკვეთრად არის მოწყვეტილი ან განლეულია, წარმოდგენილია ბაზალური და შუამდებარე შრის უჯრედების 4-5 ფენით, უჯრედების გამოხატული დისტროფიის ნიშნებით და ბირთვის პიკნოზით.

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ საშვილოსნოს ყელის ბიოპტატებში 53 შემთხვევაში (35,6%) აღინიშნა ფსევდოეროზია – ენდოცერვიკალური ცილინდრული ეპითელის ექტოპია, რომლისთვისაც დამახასიათებელი იყო გამოხატული ქრონიკული ანთება მწვავე ეროზიის აქტიური კერებით, ექტოცერვიქსის რეზერვულუჯრედოვანი ჰიპერპლაზიური უბნების არსებობით და ჯირკვლების ახლად წარმოქმნით, საშვილოსნოს ყელის ლორწოვან გარსში პრიზმული ეპითელის არსებობით. სქვამოზური ეპითელი მდებარეობს პრიზმული ეპითელის გვერდით. ასეთი ეპითელი გამოირჩევა ჰიპერ-, ზოგჯერ პარაკერატოზით, შეიცავს სისხლძარღვოვან-ეპითელურ როზეტებს, რომელთა ფუნქციური უკმარისობა ზოგ შემთხვევაში იწვევდა სისხლძარღვების კვდომას და საშვილოსნოს ყელის ლორწოვანი გარსის მიკროეროზირებას.

პროგრესირებადი ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზიის დამახასიათებელ ნიშანს წარმოადგენს მწვავე ეროზიის არსებობა ქვეშედა რეპროდუქციული სისტემის ლიმფოციტური ინფილტრაციის გამოხატულებით. ეპითელის რეგენერაცია ხდება პრიზმული ეპითელის ეროზირებულ ზედაპირთან შერწყმის ხარჯზე. პარალელურად მიმდინარეობს რეზერვული უჯრედების გამოხატული პროლიფერაცია. ლორწოვანი გარსის ბაზალური მემბრანა ყოველთვის შენარჩუნებულია.

12-დან 3 შემთხვევაში აღმოჩნდა CIN 1 დაზიანება. ბაზალურ უჯრედოვანი ჰიპერაქტიურობის კერაში, რომელიც იკავებს ეპითელის სისქის 1/3-1/2-ს, აღინიშნა ჰიპერკერატოზის ნიშნები.

2 შემთხვევაში აღინიშნა CIN 2, რომლის დროსაც ჰიპერქრომიული უჯრედების პროლიფერაციული კერა იკავებს ეპითელური შრის 2/3-ს.



დისპლაზიის უბნები ლოკალიზებული იყო ბრტყელი კონდილომის უბანში.

სტაციონარული ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზია გამოვლინდა 10 შემთხვევაში, რომელიც ხასიათდებოდა ანთებითი პროცესის აქტივობისა და ჯირკვლოვანი სტრუქტურების წარმოქმნის არარსებობით, ამასთან რეზერვულუჯრედოვანი ჰიპერპლაზიაც არ იყო გამოხატული. არსებული ჯირკვლები ამოფენილია მაღალპრიზმული ეპითელით. საშვილოსნოს ყელის ლორწოვანი გარსის რელიეფს განსაზღვრავს დვრილისებრი სტრუქტურები. სტაციონარული ჯირკვლოვანი ფსევდოეროზიის დროს მხოლოდ 1 შემთხვევაში შეგვხვდა დისპლაზია – CIN 1, 1 შემთხვევაში – CIN 2.

შეხორცებადი ფსევდოეროზია აღინიშნა 31 შემთხვევაში. I ვარიანტით შეხორცება ხასიათდებოდა მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელით ფსევდოეროზიის უბნის გადაფარვით, ჯირკვლებში მისი ჩაზრდით და პრიზმული ეპითელის ჩამოფცქვნიტ.

II ვარიანტით შეხორცება მიმდინარეობდა ჯირკვლების რეზერვული უჯრედების ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიით. ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის კერები განირჩევა უჯრედებისა და ბირთვების უფრო მცირე ზომებით და ეოზინოფილური ციტოპლაზიით. ისინი ფორმირდებიან ეროზიული ჯირკვლების კედლებში და არ არიან დაკავშირებული ლორწოვანის მფარავ ეპითელთან.

ჩატარდა ლეიკოპლაკიური უბნების ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევა, ყველა შემთხვევისათვის (9 შემთხვევა) ლეიკოპლაკიის გარდა დამახასიათებელი იყო ბრტყელი კონდილომის არსებობა

კოილოციტოზის ნიშნებით, სისხლძარღვოვან-ეპითელური როზეტებით და სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული ჰიპერ- და პარაკერატოზით.

ჰისტოლოგიური გამოკვლევას ყველა ამ დაზიანების ფონზე აღინიშნა ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (CIN) სხვადასხვა ხარისხი, რომელიც გამოვლინდა 39 შემთხვევაში, რამაც შეადგინა 27,2 %. მათ შორის CIN 1 – 19 (13,3%), CIN 2 – 15 (10,5%), CIN 3 – 5 შემთხვევაში (3,5%).

ამგვარად, უნდა დავასკვნათ, რომ პაპილომავირუსული ინფექცია ძალიან დიდ როლს თამაშობს საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების განვითარებაში, რომლის მორფოლოგიურ სუბსტრატს წარმოადგენს მწვავე და ქრონიკული ცერვიციტი, ჭეშმარიტი და ფსევდოეროზიები, ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის სხვადასხვა ხარისხი.

**ელექტრონულ-პარამაგნიტული რეზონანსის მეთოდის გამოყენება HPV-ინფექციის კვლევაში.** რადგან ადამიანის პაპილომავირუსს ახასიათებს სასქესო ორგანოების ეპითელური შრის უჯრედების მიმართ მაღალი ტროპულობა და იწვევს მახვილწვეტიანი და ბრტყელი კონდილომების განვითარებას, ხოლო მაღალონკოგენური ტიპის HPV წარმოადგენს ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის ეტიოლოგიურ ფაქტორს, ამიტომ ძალზედ საინტერესოა HPV-ინფექციის ფონზე ჟანგვითი პროცესების კვლევა უჯრედულ და სუბუჯრედულ დონეზე, რომლებიც წამყვან როლს ასრულებენ დაავადების პათოგენეზში და ქმნიან ვირუსული ინფექციის დროს ორგანიზმში განვითარებული ბიოქიმიური, ბიოფიზიკური, პათოფიზიოლოგიური პროცესების, ამ დაავადებათა კლინიკური გამოვლინებების საფუძველს. შესაბამისად აუცილებელი ხდება მოლეკულურ, სუბუჯრედულ და

უჯრედულ დონეზე მიმდინარე იმ პროცესთა მექანიზმების შესწავლა, რომლებიც ქმნის ეპითელიოციტებისა და სხვა უჯრედების ფუნქციის დარღვევის, მეტაბოლიზმის, განსაკუთრებით ჟანგვითი პროცესების ცვლილებების საფუძველს.

უჯრედისა და მის მემბრანების დაზიანებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ჟანგბადის და აზოტის აქტიური რადიკალები, რომლებიც იწვევენ ლიპიდების პეროქსიდაციას – უჯრედული მემბრანების ოქსიდაციური დესტრუქციის აუტოკატალიზური მექანიზმების საფუძველს.

ჩვენს მიერ ეპრ სპექტროსკოპიის მეთოდის გამოყენებით გამოკვლეულ იქნა, რომ პაპილომავირუსული ინფექციის არსებობისას და დადგენილი დაზიანების ადგილებში–საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში გაზრდილი იყო პეროქსიდრადიკალების ( $\text{LOO}^-$ ) ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 79%-ით საკონტროლო ჯგუფის ანალოგიურ მაჩვენებელთან შედარებით ( $p < 0,005$ ). ასევე რეგისტრირდა სუპეროქსიდრადიკალების ( $\text{O}_2^-$ ) სიგნალები, რომლებიც საკონტროლო ჯგუფში არ აღინიშნა, ხოლო აზოტის ოქსიდის NO-ს ეპრ სიგნალის ინტენსივობა HPV-ით ინფექციური დაზიანებისას გაიზარდა 44%-ით ( $p < 0,005$ ).

აღნიშნული ცვლილებები მიუთითებს, რომ HPV-ინფექციის პათომორფოლოგიური ცვლილებების გენეზში ცენტრალური ადგილი თავისუფალი რადიკალებით გამოწვეულ ოქსიდაციურ დაზიანებას და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების გაძლიერებას ეკუთვნის.

დღეისათვის არსებობს ჰიპოთეზა, რომ ავთვისებიან წარმონაქმნთა უმრავლესობა წარმოიქმნება ინფექციის და ანთების ადგილზე,

რომელიც წარმოადგენს უცხო აგენტის შეჭრაზე მასპინძელი ორგანიზმის მიერ ნორმალური საპასუხო რეაქციის განვითარების რეზულტატს. უკანასკნელი წლების მონაცემების თანახმად ავთვისებიან სიმსივნეთა 15% ვითარდება ინფექციის ნიადაგზე. ინფექცია, რომელიც დიდხანს პერსისტირებს ორგანიზმში, იწვევს ქრონიკული ანთების განვითარებას. ანთების ადგილზე არასტაბილური ინტენსივობის სისხლმომარაგება იწვევს ჰიპოქსიის და რეპერფუზიის პერიოდების ცვლას, რომელიც განაპირობებს დაზიანებულ ქსოვილში ოქსიგენური სტრესის განვითარებას და ჟანგბადის თავისუფალი ფორმების გამლიერებულ გენერაციას. ლეიკოციტები და ასევე სხვა ფაგოციტარული უჯრედები გენერირებას უწყვენ აზოტისა და ჟანგბადის რეაქციულ ნაერთებს, რომელთა ურთიერთქმედებისას წარმოიქმნება ციტოტოქსიური, მაღალი მუტაგენური აქტივობის მქონე პეროქსინიტრიტი, რომელიც იწვევს პროლიფერირებადი უჯრედების დნმ-ის დაზიანებას. ამგვარად, ანთებითი უჯრედების მიერ პროდუცირებადი აზოტისა და ჟანგბადის მაღალაქტიური წარმონაქმნები მოქმედებენ რა რეგენერირებადი ეპითელიუმის დნმ-თან, ხდებიან მუდმივი გენეტიკური ცვლილებების (მუტაცია, დელეცია, გადაჯვარედინება, გადაჯგუფება) და ქსოვილის ხელახალი დაზიანების მიზეზი. მართლაც ნაჩვენებია, რომ p53 გენის მუტაციის სიხშირე ემთხვევა ანთებითი პროცესების დროს სიმსივნეთა განვითარების სიხშირეს.

ანთებითი უჯრედებით ინდუცირებული დნმ-ის დაზიანების გამლიერება იწვევს მაკროფაგებისა და T-ლიმფოციტებით MIF (migration inhibitory factor) ფაქტორის ექსპრესიას, რომელიც თრგუნავს p53-ის

ფუნქციას მისი ტრანსკრიპციული აქტივობის სუპრესიის გზით. p53-ის რეგულატორული ფუნქციის ქრონიკულმა იგნორირებამ ინფიცირებულ ქსოვილებში შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების სასიცოცხლო ციკლის გაზრდა და პროლიფერაცია, რაც განაპირობებს დნმ-ის დაზიანებაზე არასაკმარისი საპასუხო რეაქციის პირობებში პოტენციური ონკოლოგიური მუტაციების დაგროვებას. ამგვარად, ქრონიკულ ვირუსულ ინფექციებს შეუძლიათ შეცვალონ ლოკალური ციტოკინების პროფილი და დაზიანებულ ქსოვილებში აპოპტოზისა და პროლიფერაციული პროცესების ინტენსივობა, რაც განპირობებულია ქრონიკული ანთების პროცესში ვირუსული ცილის მიმართ იმუნური პასუხით.

ინფექციურ ვირუსულ აგენტებს შეუძლიათ აგრეთვე უშუალოდ უჯრედის ტრანსფორმირება მასპინძელი უჯრედის გენომში აქტიური ონკოგენების ჩანერგვით.

ინფექციური აგენტების მრავალრიცხოვნების მიუხედავად, ქსოვილების ავთვისებიანი გადაგვარება აღინიშნება მხოლოდ HPV-ით, B ჰეპატიტის ვირუსით და Epstein-Barr-ის ვირუსით ინფიცირებისას. ეს განპირობებულია იმუნური სუპრესიით, როგორც ნეოპლაზიის განვითარების კოფაქტორით, რომელიც ვითარდება ღეროვანი უჯრედების მრავალპოტენციურ წინამორბედებში ვირუსული ინფექციით დაზიანების პირობებში. ასეთი ღეროვანი უჯრედები ჩვეულებრივ გვხვდება მცირე რაოდენობით და ლოკალიზებული არიან დაზიანებულ ქსოვილებში.

ამგვარად, ლიტერატურის მონაცემებისა და საკუთარი კვლევის რეზულტატების ანალიზიდან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ

პაპილომა ვირუსით ინფიცირებისას საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში ადგილი აქვს აზოტისა და ჟანგბადის რეაქციული ფორმების წარმოქმნის გაძლიერებას, რომელიც განპირობებული როგორც ლეიკოციტების და სხვა ფაგოციტური უჯრედების აქტივაციით, ასევე დაზიანების უბანში არასტაბილური სისხლმომარაგებითა და ჰიპოქსიისა და რეპერფუზიის პერიოდების მონაცვლეობით.

ჟანგბადის აქტიური ფორმების ტოქსიური მოქმედების საპასუხოდ ორგანიზმში მოქმედებს ჟანგვის საწინააღმდეგო ბიოლოგიური დაცვის მექანიზმი – ანტიოქსიდაციური სისტემა, რომელიც პირველ რიგში, მიმართულია ლიპიდების თავისუფალრადიკალური ჟანგვის წინააღმდეგ. ამრიგად, ზეჟანგების მუდმივი დონე ორგანიზმში რეგულირდება ორი სისტემის უთიერთქმედებით: სისტემისა, რომელიც აძლიერებს ლზჟ-ს, ანუ პროოქსიდაციური სისტემა და სისტემისა, რომელიც იწვევს აღნიშნული პროცესის დათრგუნვას, ანუ ანტიოქსიდაციური სისტემა. თავისუფალრადიკალური ჟანგვის უმართავი გაძლიერება და მისი დამთრგუნავი (ანტიოქსიდაციური) მექანიზმების უკმარისობა უჯრედის მემბრანის და მისი ფუნქციების დარღვევას იწვევს.

ანტიოქსიდაციური, ჟანგვის საწინააღმდეგო სისტემის ძირითადი ფუნქციაა ლზჟ-სა და სხვა თავისუფალრადიკალური რეაქციების ინჰიბირება სხვადასხვა სტადიაზე, რაც უზრუნველყოფს ჟანგბადის აქტიური ფორმების და თავისუფალი რადიკალების დაშლას, ჰიდროზეჟანგების განადგურებას.

ჩვენი კვლევის შედეგად შეიძლება დავასკვნათ, რომ ზემოთ მოყვანილი საკითხების კიდევ უფრო ღრმად შესწავლა ნათელს მოჰფენს HPV-ინფექციის გართულებების პათოგენეზის მეტად მნიშვნელოვან ასპექტებს და ხელს შეუწყობს დიაგნოსტიკისა და კომპლექსური მკურნალობის რაციონალური და მიზანმიმართული მეთოდების შემუშავებას.

## დასკვნები

1. საშოსა და საშვილოსნოს ყელის აღმავალი გზით გავრცელებული ინფექციური პათოლოგიების შესწავლისას პირველადად მომართულ პაციენტებში გამოვლინდა კონდილომატოზის ფართო გავრცელება, რამაც შეადგინა 32%.

2. საშოსა და საშვილოსნოს ყელის კოლპოსკოპიური გამოკვლევებისას კონდილომატოზის ყველაზე ხშირ პათოგნომურ ნიშნებად გვევლინება ვულვისა და საშოს მახვილწვეტიანი კონდილომები, საშვილოსნოს ყელზე ბრტყელი კონდილომები, ტრანსფორმაციის ზონის ატიპიური ეპითელი იოდ-ნეგატიური და აცეტო-თეთრი უბნების სახით, მოზაიკა და პუნქტაცია.

3. პაპანიკოლაუს მეთოდით ჩატარებულმა საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ციტოლოგიური მასალის შესწავლამ და მასალის მორფომეტრულმა ანალიზმა გამოავლინა HPV-ით გამოწვეული უჯრედული ცვლილებების განსაზღვრის ყველაზე სარწმუნო სადიაგნოსტიკო-დიფერენციული კრიტერიუმები: 1) კოილოციტების რაოდენობა; 2) პარაკერატოზი; 3) ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია.

4. პაპილომავირუსით გამოწვეული სასქესო ორგანოების კონდილომატოზისას მორფოლოგიური ცვლილებების დიაგნოსტიკის ყველაზე უფრო ინფორმაციულ მეთოდს წარმოადგენს მათი ჰისტოლოგიური გამოკვლევა, რომლის სუბსტრატია მწვავე და ქრონიკული ცერვიციტი, ჭეშმარიტი და ფსევდოეროზია, მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის დისპლაზიური პროცესები.

5. მრავალშრიან ბრტყელ ეპითელში პაპილომავირუსული ინფექცია იწვევს უჯრედულ ცვლილებებს უჯრედების რეგენერაციის,



დიფერენცირებისა და პროლიფერაციული პროცესების დარღვევების სახით, კერძოდ:

– უჯრედების ცვლილება გამოიხატება ციტოპლაზმის ვაკუოლური დისტროფიით – კოილოციტოზით განპირობებული ვირუსის ციტოპათიური ეფექტით.

– უჯრედთა დიფერენცირების დარღვევა ვლინდება ზედაპირულ და შუამდებარე შრეში უჯრედთა რიცხვის გაზრდით, პარა- და ჰიპერკერატოზით.

– პროლიფერაციული ცვლილებები აღინიშნება მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის ბაზალურუჯრედოვანი ჰიპერპლაზიით და ეპითელიოციტების სხვადასხვა ხარისხის დისპლაზიით.

6. ჩვენს მიერ ჩატარებული სრული კლინიკო-ლაბორატორიული გამოკვლევების საფუძველზე დადგინდა, რომ პაპილომავირუსი მონოინფექციის სახით თითქმის არ არსებობს, იგი თანხვედრილია ბაქტერიული და ვირუსული ბუნების სხვა აგენტებთან და მათ ასოციაციებთან, როგორცაა, ბაქტერიული ვაგინოზი, კანდიდოზი, ტრიქომონოზი, მარტივი ჰერპესვირუსი და ქლამიდია.

7. ეპითელიოციტებზე ადამიანის პაპილომავირუსის ზემოქმედების შედეგად ადგილი აქვს აზოტისა და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების ( $\text{NO}$  და  $\text{O}_2^-$ ) გაძლიერებულ წარმოქმნას, რომლებიც იწვევენ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ( $\text{LOO}^-$ ) ჯაჭვურ რეაქციებს. აღნიშნული ძვრები უჯრედის მემბრანის სტრუქტურის, მეტაბოლური პროცესების ცვლილებების მიზეზი ხდება და მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ინფექციის პათოგენეზში, მის ქრონიზებაში და შესაძლოა, საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის წინარე და სიმსივნური პროცესის განვითარებაში.

8. ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე შემუშავებულია პაპილომავირუსული ინფექციის ადრეული გამოვლენის

დიაგნოსტიკური ღონისძიებების კრიტერიუმები, რომლებიც ითვალისწინებენ ზემოთ აღნიშნული მეთოდების კომპლექსურ გამოყენებას და აგრეთვე დაზიანების ადგილებში ეპრ-მეთოდის გამოყენებით ჟანგვითი პროცესების და ანტიოქსიდაციური სისტემის გამოკვლევის მიზანშეწონილობას.

### **პრაქტიკული რეკომენდაციები**

1. საშოსა და საშვილოსნოს ყელის კონდილომატოზის სადიაგნოსტიკოდ რეკომენდირებულია ღონისძიებებთან კომპლექსის ჩატარება, რომელიც მოიცავს კოლპოსკოპიას, საშვილოსნოს ყელის ნაცხის ციტოლოგიურ გამოკვლევას, საშვილოსნოს ყელის ბიოფსიური მასალის ჰისტოლოგიურ დიაგნოსტიკას, რაც საშუალებას იძლევა განისაზღვროს დაზიანების გავრცელების ხასიათი და ლოკალიზაცია, ეპითელის დაზიანების ხარისხები და შესაძლო ნეოპლაზიური პროცესები.

2. პაციენტები კონდილომატოზის გამოვლინების კლინიკური და სუბკლინიკური ნიშნებით, წარმოადგენენ საშვილოსნოს ყელის ნეოპლაზიური პროცესის განვითარების რისკ-ჯგუფს და საჭიროებენ კლინიკურ-ლაბორატორიულ დინამიკურ მეთვალყურეობას.

3. პაპილომავირუსული ინფექციით გამოწვეული პათოლოგიების ადრეული დიაგნოსტიკა და მათი ხელშემწყობი ფაქტორების აღმოფხვრა, რისკ-ჯგუფების ფორმირება და ვირუსის მტარებელთა მონიტორინგი საშუალებას მოგვცემს შემცირდეს პაპილომავირუსული ინფექციით გამოწვეული დაზიანებების კანცეროგენული გადაგვარება.

4. გენიტალური კონდილომატოზის მქონე ქალებში HPV-ით გამოწვეული პათოლოგიური პროცესის სიმძიმისა და აქტივობის შესაფასებლად, მიზანმიმართული და ეფექტური მკურნალობის ჩასატარებლად სასურველია პროოქსიდაციური პროცესების და ანტიოქსიდაციური სისტემის გამოკვლევა.

5. HPV-ით გამოწვეული სასქესო ორგანოების – საშვილოსნოს ყელის და საშოს კედლების სხვადასხვა ხარისხის დაზიანების დროს ორგანიზმის ჟანგვითი მეტაბოლიზმის კორექციის მიზნით საჭიროა ანტიოქსიდაციური სისტემის გამააქტივებელი მკურნალობის ჩატარება.

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. ყიფიანი ვ., სანიკიძე თ., ყიფიანი ნ. – ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსი და მისი გამოყენება მედიცინაში – თბილისი, 2005 წ.
2. Адаскевич В. П. Инфекций, передаваемые половым путем. // М.: Медицинская книга, 2001. с. 413.
3. Аполихина И. А. Возможности кольпоскопии в диагностике папилломавирусной инфекции гениталий // Человек и лекарство.-2000.- с. 327.
4. Аполихина И.А. \_ Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. \_ 2002- Москва: ГЭОТАР \_ МЕД. 111с.
5. Аполихина И. А.,Файзуллин Л. З., Логинова Н. С. и др. Опыт применения иммуномодуляторов циклоферона и ридостина в лечении папилломавирусной инфекции гениталий// Человек и лекарство.-2000.- с. 326.
6. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии: Пер с нем.- М.: ГЕОТАР- МЕД, 2002. \_ с. 288.
7. Башмакова М.А., Савичева А.М. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей.-М.: Мед. кн., 1999.- 14с.
8. Башмакова М. А., Савичева А.М. \_ Папилломавирусная инфекция \_ 2002 \_ Москва: Медицинская книга. 19с.
9. Вишневский А. С. Дискуссионные вопросы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки. // Практическая онкология. \_ 2002. Т. 3. №3 с. 166-171.
10. Дубенский В. В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция (обзор литературы) // Рос. журн. кожн. и венер. бол. – 2000. \_ №5. – с. 52.
11. Кисина В. И., Михалко О. Е., Мерзабекова М. А. и др. Роль бактерий и вирусов в патогенезе фоновых диспластических процессов слизистой

- оболочки шейки матки и влагалища. // Вестник дерматологии и венерологии. 2001. -№2 \_ с. 40-44.
12. Коломиец Л. А., Уразова Л. Н., Севостьянова Н. В. и др. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции. // Вопросы онкологии. 2002. -Т 48, №1-с.43-46.
  13. Кулаков В. И., Аполихина И. А., Прилепская В. Н. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки (обзор литературы) // Практ. гинекология. – 1999. – Т. 1, №2. с. 4-7.
  14. Кулаков В.И., Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника, диагностика и лечение. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. Прилепской В.Н.- М.,МЕДпресс-информ,,- 2003.-241-259 с.
  15. Минкина Г. Н., Манухин И. Б., Франк Г. А. Предрак шейки матки.- М.: Аэрограф-медиа, 2001.- с. 112.
  16. Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. //Практическая онкология. \_ 2002. Т. 3. №3 с. 156-164.
  17. Сухих Г. Т., Матвеева Н. К., Аполихина И. А. и др. Показатели иммунитета у больных с ПВИ гениталий // Акуш. и гин. – 2000. \_ №2. – с. 35-38.
  18. Фросина Е.В., Петров С.В., Габитов Н.А.-Значение вируса папилломы человека в этиологии и патогенезе рака шейки матки // Казанск. мед. журн.-1996-№6-с. 445-448.
  19. Хмельницкий О. К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб.; СОТИС, 1994. с. 34-51
  20. Akdeniz S. Yaldiz M. Akdeniz N. Cervical biopsy specimens and human papilloma virus positivity in patients with external genital warts. European Journal of Gynaecological Oncology. 23 (5):460-2, 2002.
  21. Altekruse SF, Lacey JV Jr, Brinton LA, et al. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical

- adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Mar;188(3):657-63.
22. Anton G. Achim R. Plesa A. et al. Human papillomavirus and human cytomegalovirus DNAs presence in patients suspected of condylomatosis or papillomatosis. *Romanian Journal of Virology.* 49 (1-4):83-8, 1998 Jan.-Dec.
  23. Arena S, Marconi M, Ubertosi M, et al. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol.* 2002 Jun;54(3):225-37.
  24. Arends MJ. Buckley CH. Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology cervical neoplazia. *Journal of Clinical Pathology.* 51 (2):96-103, 1998 Feb.
  25. Atlante M. Mariani L. Luci M. et al. The role of some micronutrients in the evolution of HPV infection. *Minerva Ginecologica.* 54(2):179-83, 2002 Apr.
  26. Auburn KJ. Carter TH. Treatment of human papillomavirus gynecologic infections. *Clinics in Laboratory Medicine* 20 (2):407-22, 2000 Jun.
  27. Autillo-Touati A. Joannes M. et al. HPV typing by in situ hybridization on cervical cytologic smears with ASCUS. *Acta Cytologica.* 42 (3):631-8, 1998 May-Jun.
  28. Baer A. Kiviat NB. Kulasingam S. et al. Liquid-based Papanicolaou smears without a transformation zone component: should clinicians worry?. *Obstetrics & Gynecology.* 99(6):1053-9, 2002 Jun.
  29. Bais AG, Rebolj M, Snijders PJ, et al. Triage using HPV-testing in persistent borderline and mildly dyskaryotic smears: proposal for new guidelines. *Int J Cancer.* 2005 Aug 10;116(1):122-9.
  30. Bar-Am A, Gamzu R, Levin I, et al. Follow-up by combined cytology and human papillomavirus testing for patients post-cone biopsy: results of a long-term follow-up. *Gynecol Oncol.* 2003 Oct;91(1):149-53.
  31. Bar JK. Harlozinska A. Sedlaczek P. et al. Relations between the expression of p53, c-erbB-2, Ki-67 and HPV infection in cervical carcinomas and cervical dysplasias. *Anticancer Research.* 21(2A):1001-6, 2001 Mar.-Apr.

32. Behbakht K, Friedman J, Heimler I, et al. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10(4):181-6.
33. Bellagra N, Hober D, Idrissi Y, et al. Detection of human papillomavirus DNA by molecular hybridization in tube: interest in cervical neoplasia. *Annales de Biologie Clinique.* 57 (5):589-93, 1999 Sep-oct.
34. Bergeron C, Cas F, Fagnani F, et al. Human papillomavirus testing with a liquid-based system: feasibility and comparison with reference diagnoses. *Acta Cytol.* 2006 Jan-Feb;50(1):16-22.
35. Bergeron C, et al. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstetrics and Gynecology* 2000; 95: 821-827.
36. Bettini Jde S, Soares EG, Duarte G, et al. PCR diagnosis of HPV in cervical biopsies of CIN and invasive neoplasia formerly diagnosed as HPV negative. *Acta Cytol.* 2003 Jul-Aug;47(4):545-9.
37. Biernat I, Szczudrawa A, Tomaszczyk J, et al. HPV infection in pregnant women. *Ginekol Pol.* 2003 Oct;74(10):1066-9.
38. Birley HD. Continuing medical ignorance: modern myths in the management of genital warts. *International Journal STD&AIDS.* 12 (2):71-4, 2001 Feb.
39. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Van Den Brule AJ, et al. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 47 (3):351-7, 2002 Sep.
40. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective // *J. Natl. Cancer Inst.*-1995.-Vol.87, №11.-P. 796-802.
41. Boxman IL, Hogewoning A, Mulder LH, et al. Detection of human papillomavirus types 6 and 11 in pubic and perianal hair from patients with genital warts. *Journal of Clinical Microbiology.* 37 (7):2270-3, 1999 Jul.

42. Branca M, Costa S, Mariani L, et al. Assessment of risk factors and human papillomavirus (HPV) related pathogenetic mechanisms of CIN in HIV-positive and HIV-negative women. Study design and baseline data of the HPV-PathogenISS study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(6):689-98.
43. Brown DR, Bryan JT. Abnormalities of cornified cell envelopes isolated from human papillomavirus type 11-infected genital epithelium. *Virology.* 271(1):65-70, 2000 May 25.
44. Brown NS, Bicknell R: Hypoxia and oxidative stress in breast cancer. Oxidative stress: its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer. *Breast cancer Res.* 2001.3:323-327
45. Bruno S, Tenca C, Saverino D, et al. Apoptosis of squamous cells at different stages of carcinogenesis following 4-HPR treatment. *Carcinogenesis.* 23(3):447-56, 2002 Mar.
46. Bryan JT, Brown DR. Association of the human papillomavirus type 11 E1, E4 protein with cornified cell envelopes derived from infected genital epithelium. *Virology.* 277 (2):262-9, 2000 Nov. 25
47. Cartier R. *Practical Colposcopy/-* Stuttgart-New York, 1984.-P. 114-138.
48. Carr J, Gyorfı T. Human papillomavirus. Epidemiology, transmission, and pathogenesis. *Clinics in Laboratory Medicine.* 20 (2):235-55, 2000 Jun.
49. Carrasco D, Straten MV, Tyring SK. Prophylactic and therapeutic vaccines for genital papillomavirus infection. *Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceeding.* 6 (3):238-43, 2001 Dec.
50. Chan WP, Fung ML, Nobiling R, Leung PS: Activation of local renin-angiotensin system by chronic hypoxia in rat pancreas. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2000, 160: 107-114
51. Chen X, Zhao C, Zhang Y. Effects of human papillomavirus infection on pregnant women and chorionic trophoblasts. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1999 Aug; 34(8):459-61.



52. Ciotti M, Sesti F, Paba P, et al. Human papillomavirus (HPV) testing in the management of women with abnormal Pap smears. Experience of a colposcopy referral clinic. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004; 25(5):577-84.
53. Cirisano FD. Management of pre-invasive disease of the cervix. *Seminars in Surgical Oncology.* 16 (3):222-7, 1999 Apr.-May
54. Claeys P. Gonzalez C. Gonzalez M. et al. Prevalence and risk factors of sexually transmitted infections and cervical neoplasia in women's health clinics in Nicaragua. *Sexually Transmitted Infections.* 78(3):204-7, 2002 Jun.
55. Coker AL. Russell RB. Bond SM et al. Adeno-associated virus is associated with a lower risk of high-grade cervical neoplasia. *Experimental & Molecular Pathology.* 70(2):83-9, 2001 Apr.
56. Cox JT, Schiffman M, Solomon D; et al. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jun;188(6):1406-12.
57. Cuzick J et al. A systematic review of the role of human papillomavirus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions. *British Journal of Cancer* 2000, 83: 561-565.
58. Czegledy J. Sexual and non-sexual transmission of human papillomavirus. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica.* 48 (3-4):511-7, 2001.
59. Daley EM. Clinical update on the role of HPV and cervical cancer. *Cancer Nursing.* 21 (1):31-5, 1998 Feb.
60. Davies P, Kornegay J, Iftner T. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001 oct; 15(5): 677-700.
61. Davis G. Wentworth J. Richard Dzh. Self-administered topical imiquimod treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Journal of Reproductive Medicine* 45 (8):619-23, 2000 Aug.

62. Denny L, Kuhn L, De Souza M. et al. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Nov 2;294(17):2173-81.
63. De Vuyst H, Claeys P, Njiru S, et al. Comparison of pap smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 May;89(2):120-6.
64. Djurdjevic S. Devaja O. Hadzic B. Malignant potential of gigantic condylomatous lesions of the vulva. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 20 (1):63-6, 1999.
65. Djurdjevic S. Janjic Z. Hadzic B et al. Invasive condylomatous vulvar carcinoma associated with multifocal low genital tract neoplasia. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 21(6):596-8, 2000.
66. Duggan MA. McGregor SE. Stuart GC. et al. The natural history of CIN I lesions. *European Journal Gynaecological Oncology*. 19 (4):338-44, 1998.
67. Ekalaksananan T. Pientong C. Kotimanusvanij D. et al. Human papillomavirus infection among Egyptian females with cervical carcinoma: relationship to spontaneous apoptosis and TNF-alpha. *Clinical Biochemistry*. 34(6):491-8, 2001 Sep.
68. Ekalaksananan I. Pientong C. Kotimanusvanij D. et al. The relationship of human papillomavirus (HPV) detection to pap smear classification of cervical-scraped cells in asymptomatic women in northeast Thailand. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*. 27 (3) :117-24, 2001 Jun.
69. Eltoun IA, Chheng DC, Roberson Y. et al. Reflex human papilloma virus infection testing detects the same proportion of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 in young versus elderly women. *Cancer*. 2005 Aug 25;105(4):194-8.
70. Eppel W. Worda C. Frigo P. et al. Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstet Gynecol*. 2000 Sep; 96(3):337-41.
71. Evans MF. Adamson CS, Papillo JL, et al. Distribution of human papillomavirus types in ThinPrep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001

- terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. *Cancer*. 2006 Mar 1; 106(5):1054-64.
72. Ferguson A.W., Svoboda-Newman S.M., Frank T.S. Analysis of human papillomavirus infection and molecular alterations in adenocarcinoma of cervix // *Med. Pathol.*-1998.-Vol. 11, №1.- P.11-18.
  73. Fonseca-Moutinho JA, Cruz E, Carvalho L, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 are markers with prognostic significance in CIN III. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Sep-Oct;14(5):911-20.
  74. Franco E.L., Villa L.L., Richardson H. et al. Epidemiology of cervical human papillomavirus infection//*New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention* / Eds E. Franco, J. Monsonogo-Oxford: Blackwell Science, 1997. \_ P.14-22.
  75. Frega A, Stentella P, De Ioris A, et al. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. *Cancer Lett*. 2003 Jul 10;196(2):127-34.
  76. Gall SA. Female genital warts: global trends and treatments. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 9 (3):149-54, 2001.
  77. Garland SM. Human papillomavirus update with a particular focus on cervical disease. *Pathology*. 34 (3) :213-24, 2002 Jun.
  78. Giannoudis A. Graham DA. Southern SA. et al. p53 codon 72 ARG/PRO polymorphism in not related to HPV type or a lesion grade in low \_ and high-grade squamous intraepithelial lesions and invasive squamous carcinoma of the cervix. *International Journal of Cancer*. 83 (1):66-9, 1999 Sep 24.
  79. Giuliano AR. Harris R. Sedjo RL. et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *Journal of Infectious Diseases*. 186(4):462-9, 2002 Aug 15.
  80. Giuliano AR. Papenfuss M. Nour M. et al. Antioxidant nutrients: associations with persistent human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 6(11):917-23, 1997 Nov.

81. Gonzalez Sanchez JL. Chavez Brambila J. Hernandez Hernandez DM. et al. High and low risk human papilloma virus infection in women with CIN. Differential characteristics. *Ginecologia y Obstetricia de Mexico*. 70:11-6, 2002 Jan.
82. Goodman MT. Kiviat N. McDuffie K. et al. The association of plasma micronutrients with the risk of cervical dysplasia in Hawaii. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 7(6):537-44, 1998 Jun.
83. Gravitt PE et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *Journal of Clinical Microbiology* 2000, 38: 357-361.
84. Grce M, Husnjak K, Matovina M, et al.. Human papillomavirus, cytomegalovirus, and adeno-associated virus infections in pregnant and nonpregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Microbiol*. 2004 Mar;42(3):1341-4
85. Gross C.E. Barasso R. Human Papillomavirus Infection. A Clinical Atlas. // Berlin/ Wiesbaden. 1997. p 277-287.
86. Handsfield H.H. Clinical presentation and natural course of anogenital warts // *Am. J. Med.*-1997.-Vol.102(5A), №1. \_ P.16-20.
87. Harris TG, Kulasingam SL, Kiviat NB, et al. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidemiol*. 2004 May 1;159(9):834-42.
88. Hernandez-Hernandez DM. Garcia-Carranca A. Guido-Jimenez MC. et al. High-risk human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in women at 2 hospitals in Mexico City *Revista de Investigacion Clinica*. 54(4):299-306, 2002 Jul-Aug.
89. Ho GY. Palan PR. Basu J. et al. Viral characteristics of human papillomavirus infection and antioxidant levels as risk factors for cervical dysplasia. *International Journal of Cancer*. 78(5):594-9, 1998 Nov 23.

90. Horn LC. Fischer U. Bilek K. Pathologic-anatomic description and basic morphological information for management of dysplasias and carcinomas of the cervix uteri. *Zentralblatt fur Gynakologie*. 123(5):255-65, 2001 May.
91. Howard M, Sellors JW, Lytwyn A, et al. Combining human papillomavirus testing or cervicography with cytology to detect cervical neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Nov;128(11):1257-62.
92. Hudson J.D. et al. A proinflammatory cytokine inhibits p 53 tumor suppressor activity. *J. Exp. Med*. 190, 1375-1382 (1999).
93. Iljazovic E, Mustadenagic-Mujanovic J, Karasalihovic Z. et al. Presence of high risk human papilomaviruses (HPV) in the low grade cervical lesion. *Med Arh*. 2006; 60(1):30-2.
94. Ishi K, Suzuki F, Yamasaki S, et al. Prevalence of human papillomavirus infection and correlation with cervical lesions in Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004 Oct;30(5):380-5.
95. Jensen U.B., Lowell S. & Watt F.M. The spatial relationship between stem cells and their progeny in the basal layer of human epidermis: a new view based on whole \_ mount labeling and lineage analysis. *Development* 126, 2409-1418 (1999).
96. John W. Sellors, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual*. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2003.
97. Kang GH. Min K. Shim YH. et al. Papillary immature metaplasia of uterine cervix: a report of 5 cases with an emphasis on the differential diagnosis from reactive squamous metaplasia, high-grade squamous intraepithelial lesion and papillary squamous cell carcinoma. *Journal of Korean Medical Science*. 16 (6):762-8, 2001 Dec.
98. Keating JT. Cviko A. Reithdorf S. et al. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *American Journal of Surgical Pathology*. 25 (7):884-91, 2001 Jul.

99. Keefe KA, Schell MJ, Brewer C, et al. A randomized, double blind, Phase III trial using oral beta-carotene supplementation for women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 10(10):1029-35, 2001 Oct.
100. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer*. 2000 Apr;82(7):1332-8.
101. Knebel D.M. Papillomaviruses human disease. Part 1: Pathogenesis and epidemiology of human papillomavirus infections //*Eur. J. Med*. 1992 Vol. 1, №7 P.415-423.
102. Knebel D.M. Papillomaviruses human disease. Part 2: Molecular biology and immunology of papillomavirus infections and carcinogenesis //*Eur. J. Med*. 1992. Vol. 1, №8. P. 491-495.
103. Kos M, Sarkanj-Golub R, Cupic H, et al The correlation of inflammation and epithelial changes in the Pap smears of cervix uteri. *Acta Med Croatica*. 2005;59(4):297-302.
104. Kornya L, Cseh I, Deak J, et al. The diagnostics and prevalence of genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungary. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 100(2):231-6, 2002 Jan 10.
105. Kozak-Darmas I, Olejek A, Manka G. The coexistence of vulvovaginal warts and cervical dysplasia with HPV infection and cervicitis. *Ginekologia Polska*. 73 (10):856-60, 2002 Oct.
106. Kozliuk VA, Lakatosh VP, Kozliuk AS et al. Cervicitis and cervical intraepithelial neoplasia: cytomorphological and molecular biology analysis. *Lik Sprava*. 2003 Dec;(8):29-36.
107. Kruse AJ, Skaland I, Janssen EA, et al. Quantitative molecular parameters to identify low-risk and high-risk early CIN lesions: role of markers of proliferative activity and differentiation and Rb availability. *Int J Gynecol Pathol*. 2004 Apr;23(2):100-9.

108. Kuhn L et al. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low- resource settings. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000, 92: 818-825.
109. Kulasingam SL. Hughes JP. Kiviat NB. et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA*. 288(14):1749-57, 2002 Oct 9.
110. Kuper H., Adami H.O.&Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J. Intern Med*. 248, 171-183 (2000).
111. KwaSniewska A. Charzewska J. Tukendorf A. et al. Dietary factors in women with dysplasia colli uteri associated with human papillomavirus infection. *Nutrition & Cancer*. 30(1):39-45, 1998.
112. KwaSniewska A. Tukendorf A. Semczuk M. Folate deficiency and cervical intraepithelial neoplasia. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 18(6):526-30, 1997.
113. Lacey C.J.N., Fairley I. Medical therapy of genital human papillomavirus-related disease // *Int. J. STD AIDS*.-1995-Vol.6, №6. \_ P. 399-407.
114. Li D. Zeng Y. Wu D. Infection of sexually transmitted diseases in female patients with inflammation of genitourinary tract by polymerase chain reaction. *Bulletin of Hunan Medical University*. 23 (2):169-71, 1998.
115. Lie AK. Bjorge T. Helland A. et al. Can human papillomavirus testing and vaccination prevent cervical cancer? *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*. 121 (25):2947-51, 2001 Oct. 20
116. Linnehan MJ. Groce NE. Counseling and educational interventions for women with genital human papillomavirus infection. *AIDS Patient Care &Stds*. 14 (8):439-45, 2000 Aug.
117. Liu Y. Tergaonkar V. Krishna S. et al. Human papillomavirus type 16 E6-enhanced susceptibility of L929 cells to tumor necrosis factor alpha correlates

- with increased accumulation of reactive oxygen species. *Journal of Biological Chemistry*. 274(35):24819-27, 1999 Aug 27.
118. Lukic A. Musumeci M. Signore M. et al. Critical review of colpo-histological results in cervix pathology. *Minerva Ginecologica*. 51 (10):365-71, 1999 Oct.
  119. Lundqvist M. Westin C. Lundkvist O. et al. Cytologic screening and human papilloma virus test in women undergoing artificial. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 81 (10):949-53, 2002 Oct.
  120. Luft F. Gebert J. Schneider A et al. Frequent allelic imbalance of tumor suppressor gene loci in cervical dysplasia. *International Journal of the Gynecological Pathology*. 18 (4):374-80, 1999 Oct.
  121. Maeda H. & Akaike T. Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation and cancer. *Biochemistry* 63, 854-865 (1998).
  122. Manhart LE. Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? *Sexually Transmitted Diseases*. 29 (11):725-35, 2002 Nov.
  123. Mason B. Ghanee N. Haigh WG. et al. Effect of vitamins A, C and E on normal and HPV-immortalized human oral epithelial cells in culture. *Anticancer Research*. 19(6B):5469-74, 1999 Nov-Dec.
  124. Mathevet P. Frappart L. Hittelman W. Cervix dysplasias: study of Rb and p53 gene expression and correlation with mitotic activity. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*. 28 (1):44-50, 2000 Jan.
  125. Mayaud P. Gill DK. Weiss HA. et al. The Interrelation of HIV, cervical human papillomavirus, and neoplasia among antenatal clinic attenders in Tanzania. *Sexually transmitted Infections*. 77 (4):248-54, 2001 Aug.
  126. Mays RM. Zimet GD. Winston Y. et al. Human papillomavirus, genital warts, Pap smears, and cervical cancer: knowledge and beliefs of adolescent and adult women. *Health care for Women International*. 21 (5):361-74, 2000 Jul.-Aug.



127. Meyer T, Arndt R, Christophers E, et al. Association of rare human papillomavirus types with genital premalignant and malignant lesions. *Journal of Infectious Diseases*. 178 (1):252-5, 1998 Jul.
128. Miller AB et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int. Journal of Cancer*. 2000, 86: 440-447.
129. Mittal K, Demopoulos RI, Tata M. A comparison of proliferative activity and atypical mitoses in cervical condylomas with various HPV types. *International Journal of Gynecological Pathology*. 17 (1):24-8, 1998 Jan.
130. Monsonego J. Colposcopy: the value of HPV testing in clinical practice. *Gynecol Obstet Fertil*. 2004 Jan;32(1):62-74.
131. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *Journal of Pediatrics*. 132 (2):277-84, 1998 Feb.
132. Mosher PE, Lee KR, Trivijitsilp P, et al. Cytologic correlates from papillary immature metaplasia (immature condyloma) of the cervix. *Diagnostic Cytopathology*. 18 (6):416-21, 1998 Jun.
133. Munger K. The role of human papillomaviruses in human cancers. *Frontiers in Bioscience* 2002, 7:D641-D649.
134. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 359 (9312):1093-101, 2002 Mar. 30
135. Negri G, Gampenrieder J, Vigl EE, et al. Human papilloma virus typing at large loop excision of the transformation zone of the cervix uteri. *Anticancer Res*. 2003 Sep-Oct;23(5b):4289-92.
136. Ng WK, Cheung LK, Li AS, et al. Transitional cell metaplasia of the uterine cervix is related to human papillomavirus: molecular analysis in seven patients with cytohistologic correlation. *Cancer*. 96(4):250-8, 2002 Aug 25.

137. Nyari T. Cseh I. Woodward M. et al. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women in Hungary. *Human Reproduction*. 16 (10):2235-7, 2001 Oct.
138. Oguchi T. Sato S. Xiao XH. et al. Usefulness of PCR in situ hybridization as a technique for morphological detection of human papillomavirus in uterine cervical neoplasia. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 21(6):585-7, 2000.
139. Okesola AO. Fawole OI. Prevalence of human papilloma virus genital infections in sexually transmitted diseases clinic attendees in Ibadan. *West African Journal of Medicine*. 19 (3):195-9, 2000 Jul.-Sep.
140. Orlandi A. Piccione E. Francesconi A. et al. Simultaneous vulvar intraepithelial neoplasia and Paget's disease: report of two cases. *International Journal of Gynecological Cancer*. 11(3) :224-8, 2001 May-Jun.
141. Patnick J. Cervical cancer screening in England. *European Journal of Cancer* 2000, 36: 2205 \_ 2208.
142. Park J. Sun D. Genest DR. Trivijitsilpp et al. Coexistence of low and high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix: morphologic progression or multiple papillomaviruses?. *Gynecologic Oncology*. 70 (3):386-91, 1998 Sep.
143. Pedroza-Saavedra A. Gruz A. Esquivel F.et.al. High prevalence of serum antibodies to Ras and type 16 E4 proteins of human papillomavirus in patients with precancerous lesions of the uterine cervix. *Archives of Virology*. 145 (3): 603-23, 2000.
144. Peete I. Szirmai K. Csapo Z. et al. Detection of high-risk HPV (16, 18, 33) in situ cancer of the cervix by PCR technique. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 23(1):74-8, 2002.
145. Petry KU, Menton S, Menton M, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer*. 2003 May 19;88(10):1570-7.

146. Ponten J. Guo Z. Precancer of the human cervix. *Cancer Surveys*. 32:201-29, 1998.
147. Prussia PR. Gay GH. Bruce A. Analysis of cervico-vaginal (Papanicolaou) smears, in girls of 18 years and under. *West Indian Medical Journal*. 51 (1):37-9, 2002 Mar.
148. Quinlivan JA, Petersen RW, Gani L, et al. Demographic variables routinely collected at colposcopic examination do not predict who will default from conservative management of cervical intraepithelial neoplasia I. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005 Feb;45(1):48-51.
149. Rahat MA. Lahat N. Sharon A. et al. Increased telomerase activity and decreased telomere length in genital condylomata acuminata. *International Journal of STD& AIDS*. 10 (11):699-702, 1999 Nov.
150. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2000, 9: 945-951.
151. Rebello G. et al. Human papillomavirus testing and the management of women with mildly abnormal cervical smears: an observational study. *British Medical Journal* 2001; 322: 893-894.
152. Reid R., Scalzi P. Genital warts and cervical cancer. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.*-1985.- Vol. 153. \_ P. 611-618.
153. Robertson A. J. Histopathological grading of cervical intraepithelial neoplasia: is there need for change? // *J. Pathol*. 1999. Voi. 159, №4. P. 273-275.
154. Rock CL. Michael CW. Reynolds RK. et al. Prevention of cervix cancer. *Critical Reviews in Oncology-Hematology*. 33(3):169-85, 2000 Mar.
155. Rossetti D. Gerli S. Saab JC. et al. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), high-

- grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and histology. *Journal Medical Libanais \_ Lebanese Medical Journal*. 48 (3):127-30, 2000 May-June.
156. Roteli-Martin CM. Derchain SF. Martinez EZ. et al. Morphological of HPV lesions and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is highly reproducible. *Clinical & Experimental Onstetrics & Gynecology*. 28(2):78-80, 2001.
157. Rozendaal L. Westerga J. van der Linden JC et al. PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *Journal of Clinical Pathology*. 53 (8) :606-11, 2000 Aug.
158. Sano T. Oyama T. Kashiwabara K. et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *American Journal of Pathology*. 153 (6):1741-8, 1998 Dec.
159. Sasagawa T. Basha W. Yamazaki H. et al. High risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 10 (1):45-52,. 2001 Jan.
160. Schneider A et al. Screening for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *International Journal of Cancer*. 2000, 89: 529-534.
161. Scott DR. Hagmar B. Maddox P. et al. Use of human papillomavirus DNA testing to compare equivocal cervical cytologic interpretations in the United States, Scandinavia, and the United Kingdom. *Cancer*. 96 (1):14-20 2002 Feb. 25.
162. Sedlacek TV. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 42 (2):206-20, 1999 Jun.
163. Shanta V. Krishnamurthi S. Gajalakshmi CK. et al. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *Journal of the Indian Medical Association*. 98(2):49-52, 2000 Feb.

164. Shyu JS. Chen CJ. Chiu CC. et al. Correlation of human papillomavirus 16 and 18 with cervical neoplasia in histological typing and clinical stage in Taiwan: an in-situ polymerase chain reaction approach. *Journal of Surgical Oncology*. 78 (2) :101-9, 2001 Oct.
165. Silins I. Kallings I. Dillner J. Correlates of the spread of human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 9 (9):953-9, 2000 Sep.
166. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis*. 2004 Jan;31(1):57-62.
167. Smith YR. Haefner HK. Lieberman RW. et al. Comparison of microscopic examination and human papillomavirus DNA subtyping in vulvar lesions of premenarchal girls. *Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology*. 14 (2):81-4, 2001 May.
168. Song X. Chen C. Song Y. Detection of human papillomavirus infections in cervical Pap smears by computer-assisted cytologic test. *Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih [Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology]*. 33(5):261-4, 1998 May.
169. Sonnex C. Human papillomavirus infection with particular reference to genital disease. *Journal of Clinical Pathology*. 51 (9):643-8, 1998 Sep.
170. Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 54 (2):131-7, 1999 Feb.
171. Stanley M. The immunology of genital human papillomavirus infection. *European Journal of Dermatology*. 8 (7 Suppl):8-12; discussion 20-2, 1998 Oct.-Nov.
172. Stoler M. H. Human papillomavirus and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis // *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2000 Vol. 19, №1.-p.16-28.

173. Syrjanen K, Naud P, Derchain S, et al. Comparing PAP smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America. Study design and baseline data of the LAMS study. *Anticancer Res.* 2005 Sep-Oct;25(5):3469-80.
174. Syrjanen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(2):259-74.
175. Szczudrawa A, Adamek K, Pitynski K. Precancerous lesions and cervical cancer vs HPV infection in pregnant women-cytological assessment. *Ginekol Pol.* 2002 Apr;73(4):331-6.
176. Szepietowska M, Slodzinski H, Polz-Dacewicz M, et al. Evaluation of frequency human papillomavirus infections during pregnancy. *Ginekol Pol.* 2002 Aug; 73(8):662-5.
177. Tamim H, Finan RR, Sharida HE, et al. Cervicovaginal coinfections with human papillomavirus and Chlamydia trachomatis. *Diagn. Microbiol Infect Dis.* 2002 Aug;43(4):277-81.
178. Tamiolakis D, Kotini A, Koutlaki N, et al. Cytologic differential diagnostic problems in ulcerative cervicitis. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2004;47(1):43-6.
179. Thompson FE, Patterson BH, Weinstein SJ, et al. Serum selenium and the risk of cervical cancer among women in the United States. *Cancer Causes & Control.* 13(6):517-26, 2002 Aug.
180. Tiersma ES, van der Lee ML, Peters AA, et al. Psychosocial factors and the grade of cervical intra-epithelial neoplasia: a semi-prospective study. *Gynecol Oncol.* 2004 Feb;92(2):603-10.
181. Torrisi A, Del Mistro A, Onnis GL, et al. Colposcopy, cytology and HPV-DNA testing in HIV-positive and HIV-negative women. *European Journal of Gynaecological Oncology.* 21(2):168-72, 2000.

182. Tranbaloc P. In situ adenocarcinoma of the uterus cervix: difficulties of its cytohistological diagnosis. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*:30 (4 ) : 308-15, 2002 Apr.
183. Trivijitsilp P. Mosher R. Sheets EE. et al. Papillary immature metaplasia (immature condyloma) of the cervix: a clinicopathologic analysis and comparison with papillary squamous carcinoma. *Human Pathology*. 29 (6):641-8, 1998 Jun.
184. Unger ER. In situ diagnosis of human papillomaviruses. *Clinics in Laboratory Medicine*. 20 (2):289-301, vi, 2000 Jun.
185. Vernon SD, Unger ER, Williams D. Comparison of Human Papillomavirus Detection and Typing by Cycle Sequencing, Line Blotting, and Hybrid Capture. *Journal of Clinical Microbiology* 2000, 38: 651-655.
186. WHO. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2nd edition. Geneva, World Health Organization, 2002.
187. Wick M. J. Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections // *Clin. Lab. Med.* \_ 2000 \_ Vol. 20, №2.-p.271-287.
188. Wiley DJ. Douglas J. Beutner K. et. al. External genital warts: diagnosis, treatment and prevention. *Clinical Infectious Diseases*. 35 (Suppl 2):S210-24, 2002 Oct 15.
189. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005 Mar 1;191(5):731-8. Epub 2005 Jan 21.
190. Xiao Y. Sato S. Oguchi T. et al. High sensitivity of PCR in situ hybridization for the detection of human papillomavirus infection in uterine cervical neoplasias. *Gynecologic Oncology*. 82(2):350-4, 2001 Aug.
191. Xu S, Liu L, Lu S, et al. Clinical observation on vertical transmission of human papillomavirus. *Chin Med Sci J*. 1998 Mar;13(1):29-31.
192. Yamaguchi S, Tsuda H, Takemori M, et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology*. 2005;69(2):110-6. Epub 2005 Aug 23.

193. Yuan L. Bian M. Luo J. Relationship between histopathologic observation of cervical condyloma and human papillomavirus infection. *Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* [Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology]. 34 (6):354-6, 1999 Jun.
194. Zahn CM. Askew AW. Hall KL. et al. The significance of hyperkeratosis/parakeratosis on otherwise normal Papanicolaou smears. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 187(4):997-1001, 2002 Oct.
195. Zanotti KM. Belinson J. Update on the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 69(12) :948, 951-5, 956 in passim, 2002 Dec.
196. Zielinski GD, Snijders PJ. Rozendaal L. et al. High risk HPV testing in women with borderline and mild dyskariosis. *Journal of Pathology*. 195. (3): 300-6, 2001. oct.
197. zur Hausen H., Devilliers E.M. Human papillomaviruses //Annu. Rev. Microbiol.-1994. Vol.48 P.427-447.