

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თოფურია მარიაში

**ადამიანის პაპილომაავირუსით გამოწვეული
ცვლილებები კონდილომებისა და საშვილოსნოს
ყელის ნეოპლაზიის პათოგენეზში**

14.00.50 – რეპროდუქტოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი

2006

ნაშრომი შესრულებულია ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

მაისურაძე ნინო,
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი (14.00.50).

კონსულტანტი:

სანიკიძე თამარი,
ბიოლოგიურ მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი (14.00.16).

ოფიციალური ოპონენტები:

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის _____, _____ საათზე,
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სადისერტაციო საბჭოს
მ 14. 16. №6 სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა ფშაველას გამზირი, №33)

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა ფშაველას გამზირი, №29)

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის _____

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი, დოცენტი

ნ. ბეჟიტაშვილი

Тбилисский Государственный Медицинский Университет

На правах рукописи

ТОПУРИА МАРИАМ

**ИЗМЕНЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОНДИЛОМ И НЕОПЛАЗИИ
ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ**

14.00.50. – репродуктология

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Тбилиси

2006

Работа выполнена в Научно-исследовательском Институте репродукции человека
им. И.Ф. Жордания

Научный руководитель: Маисурадзе Нино Захарьева,
доктор медицинских наук,
профессор (14.00.50)

Консультант: Саникидзе Тамара Владимировна,
доктор биологических наук,
профессор (14.00.16)

Официальные оппоненты:

Защита диссертации состоится ----- 2006 года, ----- часов, на заседании
диссертационного совета м.14.16.№6 Тбилисского государственного медицинского
университета (0177, Тбилиси, пр. Важа-Пшавела, 33)

с диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тбилисского государственного
медицинского университета.

Автореферат разослан _____ 2006 г.

Научный секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Н. Бежиташвили

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

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 მომენტიტით: პირველ რიგში, ძალზედ მაღალია ინფექციის გავრცელების სიხშირე, მსოფლიოში ბოლო ათწლეულის მანძილზე ინფიცირებულთა რიცხვი 10-ჯერ და მეტად გაიზარდა (Schneider A. 2000, WHO 2002, Прилепская В. Н. 2003) 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 (Аполихина И.А. 2002); 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 (Syrjanen K. 2005) 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. გარკვეულ სირთულეს წარმოადგენს HPV-ინფექციის მკურნალობაც, რადგან იგი მოითხოვს როგორც მიკრო-, ისე მაკროორგანიზმისადმი კომპლექსურ მიდგომას. გენიტალური პაპილომავირუსული ინფექციის მკურნალობის მრავალი მეთოდის არსებობის მიუხედავად, რეციდივების სიხშირე კვლავ მაღალია და მკურნალობის არცერთი მეთოდი არ წარმოადგენს სავსებით ეფექტურს (Аполихина И.А. 2002, Вишневский А. 2002). ნამკურნალებ პაციენტებზე აუცილებელია შემდგომი ხანგრძლივი დაკვირვება, რადგან დამტკიცებულია, რომ მკურნალობის შემდგომ არ გამოირიცხება ავთვისებიანი დაავადების განვითარების საშიშროება (Минкина Г., 2001, Munger K. 2002) გარდა ამისა, გამოკვლევა და მკურნალობა აუცილებელია ჩაუტარდეს ორივე სქესობრივ პარტნიორს (Cirisano FD., 1999, Prussia PR. 2002).

და ბოლოს, HPV განიხილება, როგორც საშვილოსნოს ყელის ბრტყელუჯრედოვანი კიბოს პათოგენეზის ეტიოლოგიური ფაქტორი (Bosch F.X., 1995, Башмакова М.А., 1999) მსოფლიოში ქალთა ავთვისებიან წარმონაქმნთა შორის საშვილოსნოს ყელის კიბო მეორე ადგილზეა ძუძუს კიბოს შემდეგ (WHO 2002). ევროპულ ქვეყნებში გავრცელებულ სიმსივნეთა შორის საშვილოსნოს ყელის კიბოს უჭირავს მეხუთე ადგილი იქ ჩატარებული ეფექტური სკრინინგული პროგრამების მიუხედავად (Franco E.L. 2001).

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 დანერგვას შეუძლია საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიების და შესაძლო მომდევნო ნეოპლაზიების – საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ეფექტურობის გაზრდა (Ratnam S, Franco EL, 2000, Petry K.U. 2003) ამდენად, საშვილოსნოს ყელის დაზიანებების და HPV-ინფექციის ადრეული გამოვლინების დიაგნოსტიკის კომპლექსური მეთოდების შემუშავება აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს.

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 (Прилепская В. Н. 2003, Reid R. 2003).

ბოლო ხანებში სგგი-ის და მათ შორის პაპილომავირუსული ინფექციის გამოვლენის მიზნით კვლევის ახალი, მათ შორის მოლეკულურ-ბიოლოგიური მეთოდების დანერგვამ 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 (პეროქსიდრადიკალები, LOO $^{\cdot}$) რეაქტიული ფორმების განსაზღვრა კონდილომატოზის პირობებში.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

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

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

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

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.

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

კვლევის პრაქტიკული ღირებულება

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

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

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, ანტიოქსიდანტური 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.

პუბლიკაციები

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომი.

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.

კვლევის მასალა და მეთოდები

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 და სომატურ 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 (საკვლევი) – 143 ქალი გენიტალური კონდილომატოზით;

II ჯგუფი (საკონტროლო) – 24 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალი.

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 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; 3. საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში ჟანგვითი პროცესების გამოკვლევა ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდის საშუალებით.

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.

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 მეთოდიკით, რომელიც გულისხმობს ძმარმქავის 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.

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

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

გენიტალური კონდილომატოზის არსებობისას ჰისტოლოგიური გამოკვლევა ჩაუტარდა საკვლევი 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.

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

მიღებული შედეგები დამუშავდა ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდის გამოყენებით სტიუდენტის კრიტერიუმის მეშვეობით. სხვაობათა სარწმუნოობა აღინიშნება იმ შემთხვევაში, თუ $P < 0,05$.

გამოკვლევის შედეგები და მათი განხილვა

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, რომელთაც 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 ასაკი მერყეობდა 17-დან 53 წლამდე, ხოლო საკონტროლო ჯგუფისა კი – 24-დან 45 წლამდე. პაციენტთა ასაკი სტანდარტიზებული იყო 5 წლიანი ინტერვალით და წარმოდგენილი იყო შემდეგი 7 ინტერვალით: 17-19, 20-24, 25-29; 30-34; 35-39; 40-44, 45 წ და ზევით.

კონდილომატოზის 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 რიცხვის 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. ქალაქში მცხოვრები შეადგენდა 62,2%-ს, სოფლად მცხოვრები – 37,8%-ს. გამოკვლეულთა თითქმის 70% არასაკმარისად იყო ინფორმირებული HPV-ინფექციის და მისი გადაცემის გზებზე.

HPV-ინფექციის განვითარებაზე კონტრაცეპციის ზემოქმედების შესახებ მონაცემები სხვადასხვაგვარია. გამოკვლეულთა 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, გამოკვლეულთა 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 იყენებენ სპერმიციდებს და კონტრაცეპციის ბარიერულ მეთოდებს და ამიტომ უფრო მეტად იმყოფებიან სქესობრივი გზით გადამცემი ინფექციების ზემოქმედების ქვეშ.

მეცნიერთა შრომებში (Kjellberg L. 2000, Harris T.G. 2004) 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 საკვლევ ჯგუფში 49 მწვევლიდან 22 პაციენტს (44,9%) დაუდგინდა CIN-ის სხვადასხვა ხარისხი ე.ი. ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის ჯგუფში ჭარბობდა მწვევლი 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 კანცეროგენეზის განვითარების კოფაქტორი.

ანამნეზის შეგროვებისას ყურადღება გამახვილებული იყო მენსტრუაციული ციკლის ხასიათზე: მენარხეზე, მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობაზე, დარღვეულ მენსტრუაციულ ციკლზე.

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

რეპროდუქციული ფუნქციის ანალიზმა აჩვენა, რომ საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში აღინიშნა ორსულობისა და მშობიარობის ნაკლები მაჩვენებლები საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, 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 ძალზე მაღალია რბილი სამშობიარო გზების ტრავმატიზმი, კერძოდ, მშობიარობისას საშვილოსნოს ყელის ჩახევა – 16,1%, საკონტროლო ჯგუფში შესაბამისად – 8,9%. მშობიარობის შემდგომი ენდომეტრიტი აღინიშნა 3 შემთხვევაში (2,1%), მშობიარობის შემდგომი სისხლდენა – 5 შემთხვევაში (3,5%). საკვლევ ჯგუფში საკმაოდ მაღალია ხელოვნური აბორტის მაჩვენებლები (36,4%) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (20,8%), რაც ასევე იწვევს საშვილოსნოს ყელის ტრავმას. ამ პათოლოგიებით გამოწვეული საშვილოსნოს ყელის ტრავმა საუკეთესო პლაცდარმს წარმოადგენს პაპილომა ვირუსის შეჭრისათვის და ვირუსის რეპლიკაციისთვის.

დაწვრილებით იქნა გაანალიზებული რეპროდუქციული სისტემის ენდოკრინული და ანთებითი გენეზის დაავადებათა სტრუქტურა და სიხშირე. ეს დაავადებები მიეკუთვნება იმ ფაქტორებს, რომლებიც მოქმედებენ ქალის რეპროდუქციული სისტემის სხვადასხვა რგოლზე და კერძოდ, HPV-ინფექციის მიმართ ტროპულ ორგანოებზე: საშვილოსნოს ყელზე, საშოს კედლებზე,

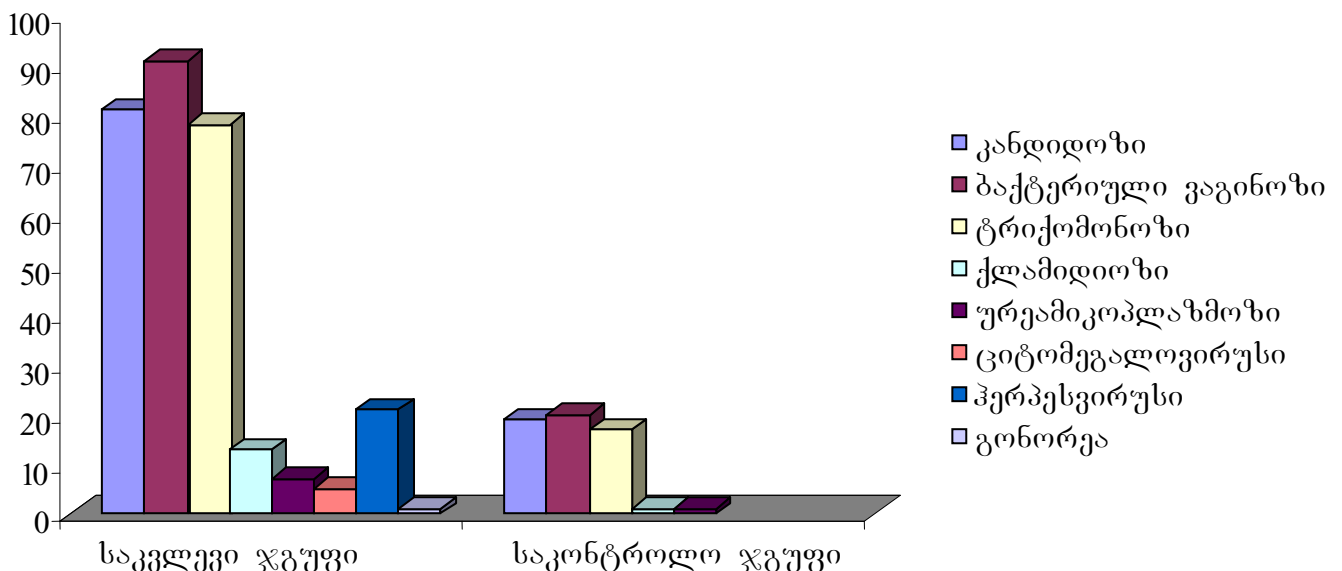
ვულვაზე. აღნიშნული დაავადებები ასევე გავლენას ახდენენ როგორც საერთოდ ორგანიზმის, ასევე ქსოვილოვან იმუნიტეტზე.

ენდოკრინული გენეზის დაავადებებს შორის წამყვანი ადგილი უჭირავს საკვერცხეების დისფუნქციას – 23,1%, რომელიც საკმაოდ აღმატება საკონტროლო ჯგუფის ამავე მაჩვენებელს – 8,3%. საკმაოდ მაღალი იყო 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%.

კონდილომატოზიან პაციენტთა გინეკოლოგიური ანამნეზი დამძიმებულია გენიტალიების ზედა და ქვედა ტრაქტის ანთებითი დაავადებებით. ძალზე მაღალია საშოსა და საშვილოსნოს ყელის ერთობლივი ანთებითი მდგომარეობა, რამაც შეადგინა 88,1%.

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

დიაგრამა №1



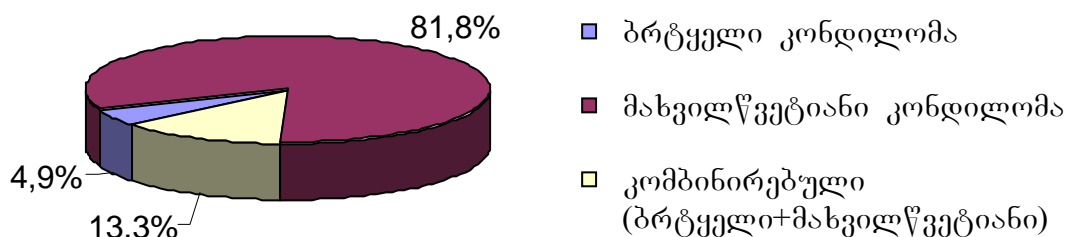
ყველაზე მაღალი იყო ბაქტერიული ვაგინოზის (63,6%), კანდიდოზის (56,6%) და ტრიქომონადული ინფექციის (54,5%) სიხშირე. ვირუსული

ინფექციებიდან ყველაზე მაღალი იყო ჰერპესვირუსული ინფექცია – 14,6%. ამგვარად, HPV-ისა და სხვა ინფექციების ასოციაციების მაღალი სიხშირე ამოწმებს ვირუსის გადაცემის სქესობრივ გზას (დიაგრამა .

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

კოლპოსკოპიის ჩატარების დროს სასქესო ორგანოების HPV-ინფექციის გამოვლინების ეგზოფიტური ფორმა-მახვილწვეტიანი კონდილომები აღმოაჩნდა საკვლევი ჯგუფის 136 პაციენტს (95,1%), ბრტყელი კონდილომის არსებობა აღინიშნა 26 პაციენტში (18,1%). ამათგან იზოლირებულად მხოლოდ მახვილწვეტიანი კონდილომა კოლპოსკოპიური გამოკვლევისას აღინიშნა 117 პაციენტს (81,8%), მხოლოდ ბრტყელი კონდილომა კი – 7 პაციენტს – (4,9%). კომბინირებულად ბრტყელი და მახვილწვეტიანი კონდილომა აღინიშნა 19 პაციენტში (13,3%) (დიაგრამა №2).

დიაგრამა №2



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

პაპილომავირუსული ინფექციის კლინიკური ფორმის – კონდილომატოზის განაწილება ლოკალიზაციის მიხედვით წარმოადგენს შემდეგს: 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 აღინიშნა 42 შემთხვევაში (29,4 %).

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 პუნქტუაცია 14,8%-ში, მოზაიკა – 9,1%-ში.

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

ციტოლოგიური გამოკვლევა ჩაუტარდა საკვლევი ჯგუფის ყველა პაციენტს, რომელთაც კოლპოსკოპიური გამოკვლევისას დაუდგინდათ ბრტყელი და მახვილწვეტიანი კონდილომის 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 დარღვევის სხვადასხვა ხარისხი (მსუბუქი, ზომიერი, მძიმე).

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%. შესაბამისად 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 – $11,78 \pm 0,55$ (ცხრილი №1). ე.ი. კოილოციტების საშუალო რაოდენობა ქვეჯგუფებს შორის მნიშვნელოვნად განსხვავდება. აღნიშნული მაჩვენებლის მიხედვით სხვაობა სარწმუნოს წარმოადგენს ($p < 0,05$).

Pap დიაგნოსტიკის დროს კოილოციტოზის მაჩვენებლები

ცხრილი №1

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	

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 – $3,24 \pm 0,57$. პარაკერატოზული მაჩვენებლის მიხედვით სხვაობა სარწმუნოს წარმოადგენს ($p < 0,05$).

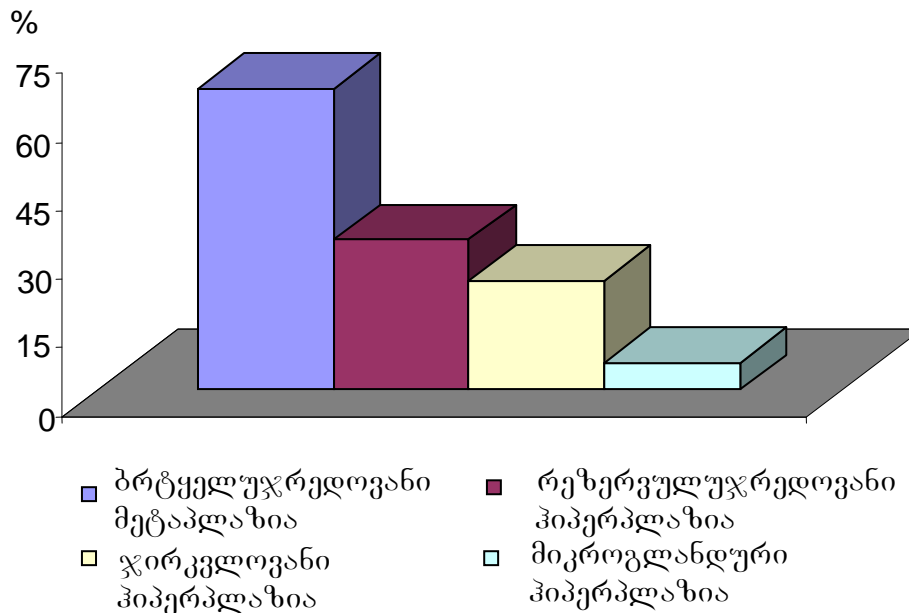
სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა მეტაპლაზიური ტიპის უჯრედების რაოდენობის საშუალო მაჩვენებელი და შეადგინა I ქვეჯგუფში $11,32 \pm 0,79$; II ქვეჯგუფში – $8,34 \pm 0,35$, ($p < 0,05$), რაც სარწმუნოს წარმოადგენს.

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

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.

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 CIN1–15 პაციენტს (10,5%), CIN2–12 პაციენტს (8,4%), CIN3–3 პაციენტს (2,1%) (ცხრილი №3).

დიაგრამა №3



CIN დაზიანებებს თან ახლდა სხვადასხვა სახის ჰიპერპლაზიები, 73,3%-ში ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, 36,6%-ში – რეზერვულუჯრედოვანი ჰიპერპლაზია, შედარებით ნაკლებად ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია – 23,3%. (დიაგრამა №3).

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

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

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 და ბრტყელი კონდილომის, საშვილოსნოს ყელის ბიოფსიური მასალის ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევა. გამოკვლეულ მასალაში გამოვლინდა HPV-ით გამოწვეული დაზიანების ყველა მორფოლოგიური ნიშანი.

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

– ზედაპირულ ეპითელურ უჯრედებში – პერინუკლეური ციტოპლაზმური სიცარიელის არსებობა ბირთვის ჰიპერქრომოლობისა და შექმუხვის ფონზე – კოილოციტების არსებობა, ასევე ბაზალური უჯრედების ჰიპერპლაზია.

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

ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევით დადგინდა, რომ რეზეცირებული წარმონაქმნის ჰისტოლოგიური სტრუქტურა და არქიტექტონიკა სავსებით შეესაბამებოდა მახვილწვეტიანი კონდილომის ჰისტოარქიტექტონიკას.

ჩვენს გამოკვლევებში ბრტყელი კონდილომის ჰისტოლოგიურ მასალაში ეპითელის გასქელებული უბნები იკავებდნენ ბიოპტატის ნახევარს ან ზედაპირულ ნაწილს, ეპითელიუმის გასქელებულ და ნორმალურ ნაწილებს შორის საზღვარი მკვეთრად იყო გამოიჯნული. 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-ეპითელურ ქსელს – როზეტს, ამასთან ერთად აღინიშნებოდა გაგანიერებულ

სისხლძარღვებში კედლის ჰიალინოზი. საშვილოსნოს ყელის ბიოპტატების გამოკვლევით დადგინდა, რომ ყველა ამ პათოლოგიის განვითარების მორფოლოგიურ სუბსტრატს წარმოადგენდა მწვავე და ქრონიკული ცერვიციტი, ჭეშმარიტი და ფსევდოეროზიები, ცერვიკალური ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის სხვადასხვა ხარისხი (ცხრილი №2).

ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას გამოვლენილი საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების სიხშირე

ცხრილი №2

მწვავე და ქრონიკული ცერვიციტი	57	39,9%
ჭეშმარიტი 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%

ჰისტოლოგიური გამოკვლევისას 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 (3,5%) (ცხრილი №3).

პაპილომავირუსული 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 პეროქსიდრადიკალების წარმოქმნის გაძლიერება, სისხლის ანტიოქსიდანტური უნარის დაქვეითება.

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

ცხრილი №3

			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

ადამიანის პაპილომავირუსული ინფექციით გამოწვეული სასქესო ორგანოების დაზიანებისას ზემოთ ჩამოთვლილი პროცესების უჯრედულ დონეზე ღრმა შესწავლის მიზნით საჭიროდ ჩავთვალეთ შეგვესწავლა საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში თავისუფალი აზოტის ოქსიდის (NO), ჟანგბადის რეაქციული ფორმის (სუპეროქსიდრადიკალის O₂⁻) და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტების (პეროქსიდრადიკალის, LOO⁻) შემცველობა.

**საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ლორწოვანში თავისუფალი აზოტის
ოქსიდის (NO), ჟანგბადისა (O₂⁻) და ლიპიდების (LOO⁻) რეაქტიული ფორმების
შემცველობის ცვლილებები**

ცხრილი №4

	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

ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდის საშუალებით გამოკვლეული იყო საკვლევი ჯგუფის გენიტალურ კონდილომატოზიანი 78 პაციენტი და საკონტროლო ჯგუფის 17 პაციენტი.

გამოკვლევებით დადგენილ იქნა, რომ პაპილომავირუსული ინფექციის არსებობისას და დადგენილი დაზიანების ადგილებში გაზრდილი იყო პეროქსიდრადიკალების (LOO⁻) ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 79%-ით საკონტროლო ჯგუფის ანალოგიურ მაჩვენებელთან შედარებით (p<0,005). ასევე რეგისტრირდა სუპეროქსიდრადიკალების (O₂⁻) სიგნალები, რომლებიც საკონტროლო ჯგუფში არ აღინიშნა, ხოლო აზოტის ოქსიდის NO-ს ეპრ სიგნალის ინტენსივობა HPV-ით ინფექციური დაზიანებისას გაიზარდა 44%-ით (p<0,005) (ცხრილი №4).

აღნიშნული ცვლილებები მიუთითებს, რომ HPV-ით ინფიცირების დროს დაზიანების უბანში ვითარდება ჟანგვითი პროცესების და ანტიოქსიდანტური დაცვის ცვლილებები, რომელიც მოლეკულური, სუბუჯრედული და უჯრედული სტრუქტურის, მეტაბოლური დარღვევის მიზეზი ხდება და მნიშვნელოვან როლს თამაშობს დაავადების პათოგენეზში, ქრონიზებაში. ამ დარღვევებმა დაზიანების ხარისხების მიხედვით შესაძლებელია ხელი შეუწყოს დაზიანებული უჯრედების და ქსოვილების მალიგნიზაციას და სიმსივნური პროცესის განვითარებას.

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 გამოკვლევისას 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 მონონფექციის 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 (NO და O₂⁻) გაძლიერებულ წარმოქმნას, რომლებიც იწვევენ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის (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 სიმსივნისწინარე 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 ანტიოქსიდანტური სისტემის გამოკვლევის მიზანშეწონილობას.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. საშოსა და საშვილოსნოს ყელის კონდილომატოზის დიაგნოსტიკისთვის რეკომენდირებულია ღონისძიებებათა 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 დინამიურ 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 კონდილომატოზიან ქალებში HPV-ით გამოწვეული პათოლოგიური პროცესის სიმძიმისა და აქტივობის შესაფასებლად, მიზანმიმართული და ეფექტური მკურნალობის ჩასატარებლად სასურველია პროოქსიდანტური პროცესების და ანტიოქსიდანტური სისტემის გამოკვლევა.
5. HPV-ით გამოწვეული სასქესო ორგანოების – საშვილოსნოს ყელის და საშოს კედლების სხვადასხვა ხარისხის დაზიანების დროს ორგანიზმის ჟანგვითი მეტაბოლიზმის კორექციის მიზნით საჭიროა ანტიოქსიდანტური სისტემის გამააქტივებელი მკურნალობის ჩატარება.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Среди заболеваний, передающихся половым путем, широко распространена папилломавирусная инфекция (ПВИ) половых органов, которая значительно отражается на репродуктивное здоровье, возбудителем этого заболевания является вирус папилломы человека (ВПЧ). Актуальность проблемы обусловлена тремя основными моментами. Во-первых, крайне высока частота распространения инфекции. Число инфицированных в мире за последнее десятилетие увеличилось более чем в 10 раз (Schneider A. 2000, WHO 2002, Прилепская В. Н. 2003). Важно отметить, что ПВИ гениталий наиболее часто встречается в возрасте 20-30 лет, т.е. пик заболевания приходится на периоды расцвета репродуктивной функции и высокой половой активности женщин (Аполихина И.А. 2002).

Во-вторых, ПВИ чрезвычайно сложна для диагностики и лечения. Более 15% женщин, не имеющих симптомов ПВИ, являются носительницами ВПИ в шейке матки и невольными источниками передачи инфекции (Syrjanen K. 2005). Определенные трудности вызывает выявление-диагностика латентной формы инфекций, так как в данном случае заболевание не выявляется ни клинически и наличие вируса в инфицированной ткани не вызывает морфологических изменений. Определенные трудности вызывает лечение этой инфекций, так как требуется комплексный подход как на микро-, так и на макроорганизм человека. Хотя существует много методов лечения ПВИ генитального тракта, частота рецидивов инфекции остается высокой и ни один из методов не является полностью эффективным (Аполихина И.А. 2002, Вишневский А. 2002). Существует необходимость длительного последующего наблюдения за больными, лечеными по поводу ПВИ гениталий, поскольку доказано, что после лечения не исключена опасность развития рецидивов и злокачественных заболеваний. (Минкина Г., 2001, Munger K. 2002). Кроме того, обследование и лечение необходимо проводить обоим половым партнерам (Ciriano FD., 1999, Prussia PR. 2002).

В третьих, ПВЧ рассматривается как этиологический фактор рака шейки матки (Bosch F.X., 1995, Башмакова М.А., 1999). Рак шейки матки стоит на втором месте среди злокачественных новообразований в мире у женщин после рака молочной железы (WHO 2002). В европейских странах рак шейки матки занимает пятое место в списке опухолей, несмотря на наличие эффективных скрининговых программ (Franco E.L. 2001).

Высокая контагиозность ВПИ, неуклонный рост вирусного поражения гениталий и онкогенный потенциал различных серотипов ВПЧ, создают необходимость наиболее

раннего установления присутствия вируса в тканях нижнего отдела гениталий для снижения заболеваемости ПВИ и рака шейки матки.

Таким образом, широкое внедрение диагностических методов, направленных на выявление ПВИ гениталий, могли бы увеличить эффективность скрининга дисплазии и рака шейки матки (Ratnam S, Franco EL, 2000, Petry K.U. 2003). В связи с вышеизложенным, разработка комплекса диагностических мероприятий для раннего выявления ПВИ и поражений шейки матки представляет особую актуальность.

В настоящее время в мире большое внимание уделяется изучению структур инфекций, передаваемым половым путем, особенно, установлению частоты и распространенности ПВИ с целью разработки рационально-диагностических и скрининговых программ (Прилепская В. Н. 2003, Reid R. 2003).

В последнее время с целью выявления инфекций передаваемых половым путём и в том числе ПВИ, внедрение в практике новых молекулярно-биологических методов поставил вопрос диагностической ценности уже существующих методов – инструментально-эндоскопических, цитологических, гистологических, иммунологических и др. – и обязательность разработки систем их адекватного применения.

Учитывая клиническое течение ПВИ и степень пораженности особую значимость приобретает выявление высокоинформативности диагностических методов в каждом конкретном случае, что позволяет определить тактику дальнейшего лечения.

В Грузии отсутствует высокодостоверные данные о частоте папилломавирусной инфекции среди уже существующих методов диагностики.

Таким образом, особую актуальность представляет у женщин репродуктивного возраста выявление различной степени пораженности шейки матки и стенок влагалища при папилломавирусной инфекций при использовании уже существующих методов диагностики.

Исходя из вышесказанного, **целью** настоящего исследования явилось разработка патогенетически обоснованной диагностических критериев кондиломатоза шейки матки и стенок влагалища при восходящей папилломавирусной инфекции для дальнейшего определения рациональной лечебной тактики.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**.

1. Изучить частоту случаев кондиломатоза половых органов среди обследованного контингента и выявить их клинико-эпидемиологические, медико-социальные особенности и основные риск-факторы у женщин репродуктивного возраста.

2. Определить диагностическую ценность различных методов выявления ПВИ, провести их сравнительную оценку и выбрать наиболее приемлемый метод для клинической практики.

3. Определить частоту распространенности и степень выраженности цервикальной интраэпителиальной неоплазии среди женщин с кондиломатозом шейки матки и стенок влагалища и выявить те условия, при которых развивается сравнительно тяжелое повреждение.

4. Определить структуру и частоту ассоциации инфекционных агентов, сопутствующих кондиломатоза стенок влагалища и шейки матки.

5. При ПВИ определить окислительные процессы в слизистой шейки матки и стенок влагалища, в частности: определить NO, реактивные формы кислорода (супероксидрадикали, O_2^-) и липидов (пероксидрадикалов, lOO^{\cdot}) в условиях кондиломатоза.

Научная новизна работы

Впервые в Грузии среди патологий шейки матки и влагалища установлена распространенность кондиломатоза, вызванной папилломавирусной инфекции.

В Грузии впервые нами проведен анализ кондиломатоза, учитывая клинико-эпидемиологические и морфологические особенности данной патологии.

Показано, что ПВИ играет существенную роль в развитии патологии шейки матки, проявляющаяся в виде острого и хронического цервицита, псевдоэрозии, лейкоплакии и дисплазии разной степени выраженности.

Выявлена частота, распространенность и степень выраженности цервикальной интраэпителиальной неоплазии при различных патологиях шейки матки.

Показано, что наиболее диспластические изменения шейки матки обнаруживаются при плоских кондиломах.

В работе впервые изучено и установлено значение изменения NO, реактивных форм кислорода и свободнорадикального окисления при генитальном кондиломатозе.

Практическая значимость исследования.

На основании кольпоскопического, цитологического и гистологического исследований определены потогенетически обоснованные достоверные критерии морфологической диагностики, которые могут быть использованы при практическом анализе работ патологанатомов и цитологов.

При кондиломатозе выявленные морфологические особенности патологии должны быть учтены клиницистами для определения тактики лечения, его эффективности и динамического наблюдения.

При кондиломатозе в слизистой ткани шейки матки и влагалища происходит нарушения окислительных процессов и метаболизма окиса азота, коррекция которых должны быть учтены для результата лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Цитологические и гистологические критерий диагностики патологии шейки матки.
2. Морфологические особенности клинических и субклинических форм ПВИ-остроконечных и плоских кондилом.
3. Морфологические особенности цервицитов, истинной и железистой псевдорозии, лейкоплакии и дисплазии при кондиломатозе шейки матки и влагалища.
4. При генитальном кондиломатозе основой изменении окислительных процессов являются молекулярные и субклеточные механизмы: изменения транспорта электронов клеточной цепи митохондрий и микросом, образование генераторов свободных форм кислорода и супероксидантных ферментов.
5. При вышеуказанных изменениях усугубляется деструкция эпителиоцитов, повреждаются клеточные мембраны, нуклеиновые кислоты, белки. Реактивные формы кислорода их цитостатическим и мутагенным воздействием могут вызвать генерализацию цитоморфологических изменений и малигнизацию.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась 25 мая 2006 года, на расширенном межотдельническом заседании НИИ репродукции человека им. И.Ф. Жордания.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 3 научные статьи.

Практическое внедрение результатов исследования.

Результаты работы внедрены в НИИ репродукции человека им. И.Ф. Жордания, в репродуктивных кабинетах.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа выполнена на базе НИИ репродукции человека им. И.Ф. Жордания (директор, профессор А.Г.Хомасуридзе), на кафедре репродуктологии Государственной медицинской академии Грузии.

Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список цитированной литературы. Работа изложена на 165 печатных страницах, иллюстрирована 25 таблицами, 16 диаграммами и 9 снимками, список научной литературы содержит 197 источников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было исследовано 167 женщин репродуктивного возраста, которые обратились в кабинет патологии шейки матки НИИ репродукции человека им. И.Ф. Жордания в 2003-2005 годах.

Критерием включения в исследуемой группе пациенток являлось установление кондиломатоза шейки матки, влагалища и наружных половых органов при кольпоскопии. На этой основе в исследуемой группе было выделено 143 пациенток, которые были опрошены с помощью специальной анкеты, которая включает клиничко-социальные, анамнестические данные, гинекологические патологии и риск-факторы ПВИ. Параллельно проводилось кольпоскопия и подбор материала для цитологического и гистологического исследования.

Контрольную группу составили рандомизированно отобранные 24 практически здоровые женщины, обратившиеся в отделение регулирования рождаемости с целью контрацепции.

Таким образом, все пациентки были разделены на 2 основные группы:

I. группа (исследуемая) – 143 женщин с генитальным кондиломатозом.

II. группа (контрольная) – 24 практически здоровых женщин.

Были использованы следующие методы исследования. 1. общеклиническое исследование. 2. специальные методы исследования: кольпоскопия – визуально – микроскопическое исследование шейки матки, стенок влагалища и наружных половых органов, цитологическое исследование мазков с влагалищной части шейки матки, стенок влагалища; гистоморфологическое исследование резецированных остроконечных кондилом, плоских кондилом, а также биопсии шейки матки; бактериоскопическое и бактериологическое исследования цервикальных мазков; иммуноферментное определение

в сыворотке крови концентрации иммуноглобулинов G и M к урогенитальной хламидии и вируса простого герпеса: исследование окислительных процессов в цервикальном смыве методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР).

Для выявления риск-факторов папилломавирусной инфекции половых органов производился опрос по специально созданной анкете. Особое внимание уделялось изучению анамнеза, особенности менструальной и репродуктивной функции, возрасту начала половой жизни, его регулярности, методов контрацепции, наличие вредных привычек – курению.

Для кольпоскопического исследования использовался колпоскоп КС1-01 УХЛ 42 (Россия), с увеличением 6-40 раз, исследовались вульва, стенки влагалища, шейка матки и нижняя 1/3 часть цервикального канала.

Расширенная кольпоскопия выполнялась с использованием 3% раствора уксусной кислоты и 2-3% раствора Люголя и оценивались пораженные участки. Исследование производилось с применением также цветных светофильтров. Использовалась международная терминология кольпоскопических терминов, принятых в 1990 году на VII всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (Рим. 1990).

Для цитоморфологического исследования забирался материал специальной щеткой под наблюдением кольпоскопа из цервикального канала, зоны перехода цилиндрического в многослойный плоский эпителий, с поверхности влагалищной части шейки матки. Мазки наносились тонким слоем на предметные стекла и фиксировались в 70%-ом спирте, после чего окраска проводилась по методу Паппаниколау (George N. Papanicolaou, 1941) (реактивы фирмы Bio-Optica, Milano), диагностика по всемирной цитоморфологической классификации Bethesda 2001).

Гистологическое исследование производилось всем пациенткам исследуемой группы. Под контролем кольпоскопа проводилась резекция остроконечных кондилом и прицельная биопсия шейки матки и плоских кондилом. Полученный материал фиксировался в 10% растворе формалина, обезвоживание проводилось через батарею спиртов возрастающей концентрацией и заливалось в парафин по стандартной методике. Срезы толщиной 4-5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Микроскопия проводилась в световом микроскопе (Carl Zeiss Iena, Германия). Оценка патоморфологического исследования проводилась по общей классификации.

Методом электронного парамагнитного резонанса исследованы изменения парамагнитных центров слизистой шейки матки и влагалища у 78 женщин исследуемой группы и у 17 контрольной группы, в частности исследовался свободный NO, реактивные формы кислорода (супероксидрадикалы, O_2^-) и липидов (пероксидрадикалы, LOO^-).

В основе метода ЭПР лежит феномен поглощения микроволнового излучения сверхвысоких частот частицами, обладающими некомпенсированным магнитным моментом. Образцы цервикального смыва помещали в полиэтиленовые трубочки диаметром 0,5 см и длиной 1-1,5 см и замораживали при температуре жидкого азота (-196⁰С). ЭПР – спектры регистрировались на радиоспектрометре РЭ 1307 (Россия), снабженном компьютерной программой накопления сигналов.

Для определения содержания свободного оксида азота в образцах цервикального смыва использовали спин-метку-диэтилдитиокарбамат натрия (DETC)(SIGMA) в дозе 1,75 мг на мл жидкости. С целью определения содержания супероксидрадикалов применялась спин-ловушка 5,5диметил-1пироллин-N-оксид (DETC)(SIGMA) дозой 5 мМ DMPO на 1 мл жидкости. С целью определения содержания пероксидрадикалов использовали спин-ловушку α -фенил-tert-бутилнитрон (PBN) (SIGMA) дозой 50 мг PBN на 1 мл жидкости.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением стандартного статистического метода. Статистически достоверная оценка разницы производилась по критерию Стюдента. Достоверными различия считались в том случае, если $p < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами исследовано 446 пациенток, которые обратились в кабинет кольпоскопии и патологии шейки матки НИИ репродукции человека им. И.Ф. Жордания в 2003-2005 годах. Из них была выделена исследуемая группа – 143 пациента, у которых были обнаружены клинические признаки ПВИ - отроконечные и плоские кондиломы шейки матки и стенок влагалища. Контрольную группу составили 24 практически здоровые женщины.

Возраст обследованного контингента колебался от 17 до 53 лет, а контрольной группы – от 24 до 45 лет. Женщины были стандартизированны по пятилетиям возраста и представлены в следующих семи интервалах: 17-19 лет, 20-24 лет, 25-29 лет, 30-34 лет, 35-39 лет, 40-44 лет, 45 лет и старше.

Самая высокая частота кондиломатоза отмечалась в возрастных группах 25-29 и 30-34 лет и составила 25,9% и 30,8% соответственно. Такая высокая частота кондиломатоза в этих возрастных группах можно объяснить тем, что исследуемый контингент составляют сексуально активные женщины, которые обращаются к врачу с разными проблемами. Снижение числа инфицированных в старших возрастных группах связано со снижением

сексуальной активности, с одним сексуальным партнером, и возможно увеличением антипапилломавирусным иммунитетом.

Оценка сексуального статуса непосредственно связана с анализом факторов социальной и сексуальной жизни, влияющих на распространенность папилломавирусной инфекции. Анализ социального статуса показал, что из них служащими были 62 пациента (43,4%), безработными 68 (47,6%), студентки – 13 (9,1%). Горожанами были – 62,2%, а сельскими жителями – 37,8%-а. Среди обследуемых 70% больных были недостаточно информированы о заболевании и о путях передачи инфекции.

Данные о влиянии контрацепции на частоту возникновения ПВИ весьма разноречивы. Среди опрошенных 34 пациента (23,8%) принимали разные методы контрацепции, из них комбинированные оральные контрацептивы принимали 8 пациенток (5,6%), 14 пациентов (9,8%) предпочитали кондомы, 11 пациентов (7,7%) использовали внутриматочные спирали (ВПС), только 1 пациентке был имплантирован норплант. 76,2% опрошенных вовсе не предохранялись.

Сведения о том, что применение оральных контрацептивов связано с развитием рака шейки матки, являются спорными. Женщины, использующие эти контрацептивы, более сексуально активны, не пользуются спермицидами и барьерными методами контрацепции, и поэтому более подвержены воздействию инфекции, передающиеся половым путем.

В работах зарубежных авторов (Harris T.G. 2004, Kjellberg L. 2000) освещены вопросы влияния на развитие и тяжесть течения ПВИ таких вредных факторов, как курение. В исследуемой группе каждая третья женщина (34,3%) имела данный фактор риска.

Интересен тот факт, что в исследуемой группе из 49 курящих у 22 (44,9%) установлен диагноз CIN разной степени, т.е. в группе CIN превышали курящие женщины (73,3%).

Исходя из этого, курение можно рассматривать как не только риск-фактор ПВИ, а также кофактор прогрессии вирусного поражение шейки матки, развития дисплазии и канцерогенеза.

При выяснении анамнеза внимание уделяли на характер менструальной функции: времени установления менархе, продолжительности менструального цикла, нарушениям.

Определенных особенностей менструальной функции при ПВИ не обнаружено, поскольку большинство женщин имели сопутствующие гинекологические заболевания, способные сами по себе оказывать влияние на характер менструации.

Анализ репродуктивной функции показал, что в исследуемой группе отмечались низкие показатели беременности и родов по сравнению к контрольной группе, соответственно беременность – 84,6% и 91,7%-ов, роды – 78,3% и 91,7%-ов. При анализе

осложнений в родах и послеродовом периоде необходимо отметить, что очень высок травматизм мягких родовых путей, в частности разрыв шейки матки – 16,1%-ых, в контрольной группе соответственно – 8,9%. Послеродовой эндометрит отмечался – 3-х случаях (2,1%) послеродовое кровотечение – 5 случаях (3,5%). В исследуемой группе имеется очень высокие показатели искусственного аборта (36,4%) по сравнению к контрольной группе (20,8%), который вызывает травму шейки матки. Травматические нарушения шейки матки, вызванные вышеперечисленными патологиями, являются наилучшими плацдармами для внедрения ВПЧ и его репликации.

Подробному анализу были подвергнуты частота и структура заболеваний эндокринного и воспалительного генеза репродуктивной системы. Эти заболевания относятся к факторам, которые влияют на различные звенья репродуктивной системы женщины и в частности, на тропные органы для ПВИ: на шейку матки, на стенки влагалища и на вульву. Данные заболевания влияют как на иммунитет общего организма, так на иммунитет ткани.

Среди эндокринных заболеваний ведущее место занимает дисфункция яичников – 23,1%, в числе которых очень высока частота заболеваний, вызванные относительной гиперэстрогением: эндометриоз – 14%, миома матки – 12,6%, гиперплазия эндометрия – 5,6%, полип эндометрия – 4,9%, а также высоки заболевания молочных желез – 7,7%.

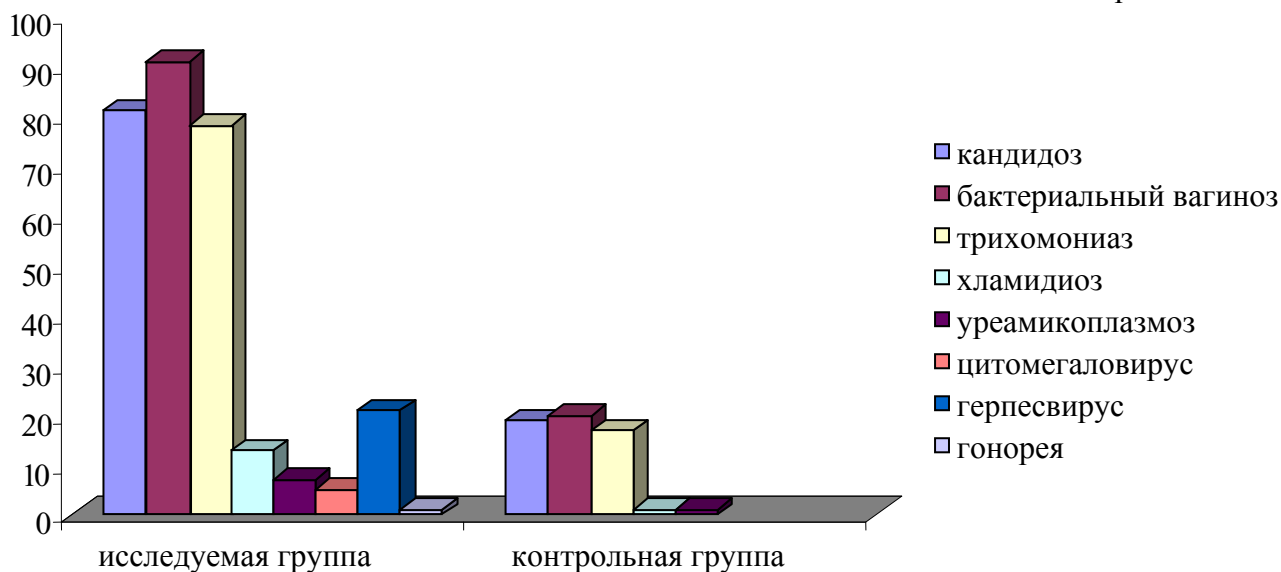
Гинекологический анамнез кондиломатозных больных отягощен воспалительными заболеваниями верхнего и нижнего отделов гениталий. В этой группе очень высоко воспаление влагалища и шейки матки, которое составило 88,1%.

По нашему анализу ПВИ, как моноинфекция вовсе не встречалась, она всегда ассоциировалась с другими урогенитальными инфекционными агентами бактериальной или вирусной природы, при этом всегда отмечали две и более сочетанных инфекции.

Бактериальный вагиноз выявили у 63,6%-ов больных, кандидоз – у 56,6%-ов, трихомонадная инфекция – у 54,5%-ов. Из вирусных инфекций высока была герпесвирусная инфекция – 14,6%. Таким образом, высокая частота ассоциации ВПИ и других инфекционных агентов свидетельствуют о сексуальном пути передачи (диаграмма №1)

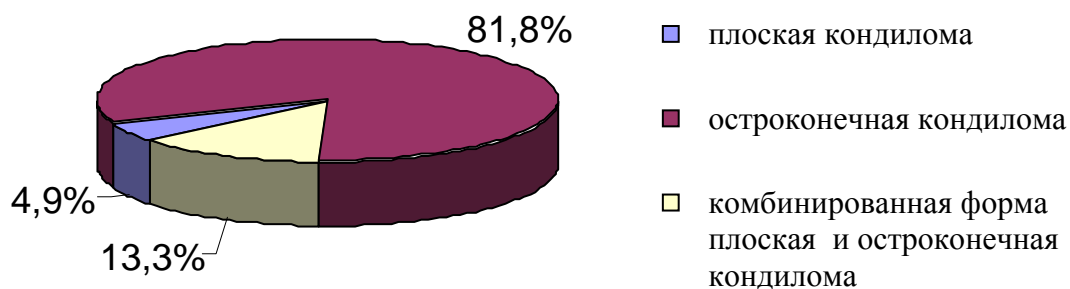
Полученные данные указывают при ПВИ половых органов на полисистемность нарушений и свидетельствуют о наличии у данных больных нарушения состояния иммунной системы по типу аутоиммунных и иммунодефицитных состояний, что создает неблагоприятный преморбидный фон и вызывает перерождение инфекции в хроническую форму.

диаграмма №1



При проведении кольпоскопии экзофитная форма ПВИ половых органов – остроконечные кондиломы были обнаружены у 136 пациентов (95,1%), а плоская кондилома у 26 пациентов (18,1%). При этом изолированная остроконечная кондилома была найдена у 117 больных (81,8%), только плоская кондилома – у 7 больных (4,9%), комбинированно остроконечные и плоские кондиломы были найдены у 19 пациентов. (13,3%) (диаграмма №2).

диаграмма №2



Исследования последних десятилетий указывают, что наличие остроконечных кондилом связано с низкоонкогенными типами ВПЧ, плоские кондиломы – высокоонкогенными типами ВПЧ.

При поведении расширенной кольпоскопии почти у половины больных были идентифицированы атипическая зона трансформации (48,9%), йод-негативные участки в виде частичного и неравномерного поглощения раствора Люголя – в 65% случаев, уксусно-белый эпителий – в 46,8%, пунктация – в 14,8%, мозайка – в 9,1%.

Таким образом, на стадии кольпоскопического исследования возможно определение специфических признаков ПВИ в виде остроконечных и плоских кондилом,

локализации поражения, характер распространения и участков, которые необходимо подвергнуть прицельной биопсии. Кольпоскопия может рассматриваться как наиболее чувствительный метод определения субклинической формы ПВИ.

Цитологическое исследование проводили всем женщинам исследуемой группы. С целью установления количественных и качественных дифференциально-диагностических критериев был разработан цитоморфометрический алгоритм, который включал 9 параметров: количество койлоцитов, гиперкератоз, паракератоз, резервные клетки, железистые клетки, плоскоклеточная метаплазия, различные степени (слабое, умеренное, тяжелое) изменения ядерно-цитоплазматического соотношения.

Согласно полученным данным, по достоверным количеством койлоцитов-основным цитологическим признаком ПВИ, диагноз клеточных изменений, связанных с ВПИ, был поставлен у 98 пациентов (68,5%) (таблица №1).

Показатели койлоцитоза при PAP-диагностике

таблица №1

№	Показатели койлоцитоза	средний показ.. M±m	достоверность	
			1	2
1	I подгруппа цитопозитивная	15.2±0.93		t=3.18 p=0.013
2	II подгруппа цитонегативная	11.78±0.55	t=3.18 p=0.013	

Сравнительный анализ данных цитоморфометрического исследования указывает, что для определения клеточных изменений ВПЧ, наиболее достоверными дифференциально-диагностическими критериями из алгоритма являются: 1) количество койлоцитов, 2) паракератоз, 3) плоскоклеточная метаплазия.

При PAP-диагностике очень важно определение цитологических признаков цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). В нашем исследовании диагноз CIN установлен у 30 пациентов (21%), из них CIN1- у 15 (10,5%), CIN2- у 12(8,4%), CIN3- у 3 (12,1%) (таблица №3)

При цитологическом исследовании сравнительно низкая частота выявления койлоцитов объясняется тем, что в мазок чаще попадают поверхностные клетки плоского эпителия, а койлоцитоз может находиться в более глубоких слоях многослойного плоского эпителия. Кроме того, наличие койлоцитоза в цитологических мазках указывают на активность ПВИ.

Возможность уточнения диагноза поражений шейки матки и влагалища при ПВИ даёт гистологическое исследование. Исследованию подверглись резецированные остроконечные кондиломы, биоптаты плоских кондилом и шейки матки. Во всех случаях был выявлен все морфологические признаки ПВИ:

- В поверхностных эпителиальных клетках наличие койлоцитов – вакуолизация цитоплазмы с перинуклеарным «галом» на фоне гиперхромии и пикноза ядер, а также базальноклеточная гиперплазия.

- Утолщение различной степени многослойного плоского эпителия с признаками гипер-, пара-, и акантоза подлежащих тканей, а также явлениями хронической воспалительной инфильтрации.

По гистоморфологическим исследованиям установлено, что гистологическая структура резецированного образования соответствовала гистоархитектонике классических остроконечных кондилом.

В наших исследованиях при плоских кондиломах участок утолщенного эпителия занимает половину или верхнюю часть биоптата, переход между утолщенной и неутолщенной частью был постепенным. В утолщенной участке четко различимы были базальные, промежуточные и поверхностные слои. Очень характерным и обязательным бывают в таких структурах кроме койлоцитов и паракератоза, наличие большого количества сосудов с формированием своеобразных сосудисто-эпителиальных розеток. При анализе биоптатов шейки матки установлено, что морфологическим субстратом всех этих патологии являются острые и хронические цервициты, истинные и железистые псевдоэрозии, интраэпителиальная неоплазия различной степени (таблица №2)

Частота патологии шейки матки при гистологических исследованиях

таблица №2

Острые и хронические цервициты	57	39,9%
Истинные эрозии	12	8,4%
Железистые псевдоэрозии	53	37,1%
• прогрессирующие	12	8,4%
• стационарные	10	7%
• заживающие	31	21,7%
Лейкоплакии	9	6,3%
CIN	39	27,3%

При гистологическом исследовании на фоне всех этих поражений было отмечено наличие различной степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии у 39 больных, которое составило 27,2%. Из них CIN 1 - 19 (13,3%), CIN 2 - 15 (10,5%), CIN 3 - 5 (3,5%) (таблица №3).

**Корреляция PAP-теста и гистологического исследования
при CIN повреждениях**

таблица №3

			комбинация плоских и остроконечных кондилом	изолированно плоская кондилома	изолированно остроконечная кондилома
PAP-тест	CIN 1	15	4	2	9
	CIN 2	12	3	1	8
	CIN 3	3	1	1	1
	всего	30	8	4	18
гистология	CIN 1	19	6	3	10
	CIN 2	15	4	2	9
	CIN 3	5	2	2	1
	всего	39	12	7	20

В патогенезе ПВИ большую роль играют молекулярные механизмы, которые вызывают активацию транскрипции ДНК ВПЧ, его интеграцию в клетку и потом образованию неопластических процессов. В патогенезе каждого паранеопластического процесса значительную роль играет молекулярные и субклеточные механизмы: нарушение транспорта электронов, усиление образования генераторов свободных форм кислорода и пероксидрадикалов, понижение антиоксидантной активности крови.

Для глубокого изучения процессов на клеточном уровне в половых органах при ПВИ проведено изучение содержания свободного оксида азота (NO), реактивных форм кислорода (супероксидрадикалов, O₂⁻) и липидов (пероксидрадикалов, LOO⁻) в слизистой шейки матки и влагалища.

Методом Электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) исследованы 78 пациентов с генитальным кондиломатозом и 17 пациентов контрольной группы.

Изменение содержания свободного оксида азота (NO), реактивных форм кислорода (O_2^-) и липидов (LOO^-) в слизистой шейки матки и влагалища.

Таблица №4

	NO	O_2^-	LOO^-
Контрольная группа n=17	2,90±0,1	-	2,02±0,34
ПВИ n=78	4,19±0,37	2,56±0,73	3,63±0,44
P	p<0,005		p<0,005

Как следует из анализа приведенных данных, при ПВИ интенсивность ЭПР сигнала спинмеченных пероксидорадикалов (LOO^-) увеличивается на 79%-ов (p<0,05), также регистрируются сигналы супероксидрадикалов (O_2^-), которые в контрольной группе не регистрируются, увеличение интенсивности сигнала ЭПР спинмеченого оксида азота (NO) возрастает на 44% по сравнению с контролем (таблица №4).

Таким образом, исходя из анализа результатов собственных исследований, можно заключить, что в случае инфицирования папиллома вирусом в ткани стенок влагалища и шейки матки имеет место интенсификация образования реактивных форм азота и кислорода, которые становятся причиной изменений молекулярных, субклеточных и клеточных структур и значительную роль играет в патогенезе заболевания и перехода его в хроническую форму. Эти нарушения по степени поражения могут способствовать малигнизацию пораженных клеток и ткани и образованию опухолевого процесса.

ВЫВОДЫ

1. При изучении инфекционных патологии шейки матки и влагалища среди впервые обратившихся пациентов выявлено широкое распространение кондиломатоза, которое составило 32 %.
2. Наиболее частыми признаками кондиломатоза шейки матки и влагалища при кольпоскопии являются остроконечные кондиломы влагалища и вульвы, плоские кондиломы шейки матки, атипичный эпителий зоны трансформации шейки матки в виде йод-негативных участков и укусно-белого эпителия, мозаика и пунктация.
3. Изучение цитологического материала шейки матки и влагалища по методу Паппаниколау и анализ морфометрических данных выявил наиболее достоверные дифференциально-диагностические критерии для определения клеточных изменений ВПЧ: 1) количество койлоцитов; 2) паракератоз; 3) плоскоклеточная метаплазия.
4. Наиболее информативным в диагностике ПВИ гениталий и ее морфологических проявлений является гистологическое исследование, субстратом которой являются острый и хронический цервицит, истинные и псевдоэрозии, диспластические процессы многослойного плоского эпителия.
5. В многослойном плоском эпителии ПВИ вызывает клеточные изменения в виде нарушении регенерации, дифференцировки и пролиферации клеток, в частности:
 - К изменениям клетки относится вакуольная дистрофия цитоплазмы-койлоцитоз, обусловленная цитопатическим эффектом вируса.
 - Нарушение дифференцировки клеток проявляется увеличением их числа в промежуточном и поверхностном слоях, пара- и гиперкератозом.
 - Проллиферативные изменения проявляются базальноклеточной гиперплазией многослойного плоского эпителия и дисплазией эпителиоцитов различной степени выраженности.
6. На основании клинико-лабораторных исследований установлено, что ПВИ всегда сочетается с другими возбудителями урогенитальной патологии бактериальной и вирусной природы и их ассоциациями, бактериальным вагинозом, кандидозом, трихомонадозом, вирусом герпеса и хламидиозом.
7. При ПВИ в эпителиоцитах усиливаются образования реактивных форм кислорода и азота (O_2^- и NO), которые вызывают пероксидативные процессы липидов (LOO^\cdot) и интенсивное образование свободнорадикальных форм кислорода, которые становятся факторами, нарушающими структуры клеточных мембран, метаболических процессов,

играют значительную роль в патогенезе и перехода процесса в хроническую форму, и возможно, в малигнизации процесса.

8. На основании проведенных исследований разработаны диагностические критерии для раннего выявления ПВИ, которые предусматривают комплексное применение вышеперечисленных методов, а также в местах поражения целесообразно изучение окислительных процессов и антиоксидантной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики кондиломатоза шейки матки и влагалища рекомендовано проведение комплекса мероприятий, которые включают кольпоскопию, цитологическое исследование мазков шейки матки, гистологическое исследование биоптатов шейки матки, которые позволяют определить характер распространенности и локализацию поражения, степени повреждения эпителия и возможные неопластические процессы.

2. Пациенты с клиническими и субклиническими признаками кондиломатоза являются в группе риска развития неопластического процесса шейки матки и нуждаются в динамическом наблюдении.

3. Ранняя диагностика патологии ПВИ и извлечения способствующих факторов, формирование риск-групп и мониторинг вирусоносительных даст возможность уменьшить канцерогенное перерождение пораженных участков при ПВИ.

4. Для оценки тяжести и активности процесса, для проведения целенаправленной и эффективной терапии желательно исследование прооксидантных процессов и антиоксидантной системы у женщин генитальным кондиломатозом.

5. При ПВИ во время наличия различной степени поражении шейки матки и влагалища для коррекции окислительных метаболических процессов необходимо проведение курса лечения, активизирующего антиоксидантную систему.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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. მისურაძე).