

Արգանդի վզիկի քաղցկեղի վաղ ախտորոշման, բուժման եւ կանխարգելման ժամանակակից գործելակերպը

Արգանդի վզիկի քաղցկեղը առաջին չարորակ ուռուցքն է, որի ինվազիվ ձևերի առաջացումը կանխարգելի է:
Յ. Բոխման

Համաձայն վիճակագրական տվյալների արգանդի վզիկի քաղցկեղը կանանց չարորակ ուռուցքների կառուցվածքում զբաղեցնում է չորրորդ տեղը (ստամոքսի, մաշկի և կաթնագեղձերի քաղցկեղից հետո), իսկ ըստ մահացության ցուցանիշի գրավում է երկրորդ տեղը:

Արգանդի վզիկի քաղցկեղը ավելի հաճախ հանդիպում է 40-60 տարեկան կանանց շրջանում, սակայն վերջին տարիներին այն ցուցաբերում է երիտասարդացման միտում և հանդիպում է նաև մինչև 35 տարեկան կանանց մոտ, որոնք նախկինում ունեցել են հղիություն:

Տարեկան գրանցվում են քաղցկեղի 437000 նոր դեպքեր /18/, որոնցից միայն 8 %-ն է ախտորոշվում տնտեսապես զարգացած երկրներում, մնացածը զարգացող երկրներում: Այս ցուցանիշը պետք է տազնապալի ազդանշան լինի նաև Հայաստանի համար:

Արգանդի վզիկի ախտաբանության կլինիկաձեւաբանական դասակարգում

- I. Ֆունային պրոցեսներ
- A. Հորնոնային խանգարումների հետ կապված հիպերպլաստիկ պրոցեսներ
 1. Էկտոպիա /էնդոցերվիկոզ, գեղձային էրոզիա, պսևդոէրոզիա/ ա /հասարակ, բ/ պրոլիֆերացվող, գ/ էպիդերմիզացվող
 2. Պոլիպ ա /հասարակ, բ/ պրոլիֆերացվող, գ/ էպիդերմիզացվող
 3. Պապիլոմաներ
 4. Լեյկոպլակիա
 5. Էնդոմետրիոզ
- B. Բորբոքային պրոցեսներ

1. Իսկական էրոզիա

2. Ցերվիցիտներ/սուր և քրոնիկ

C. Չետվնասվածքային պրոցեսներ

1. Պատռվածքներ

2. Էկտրոպիոն

3. Սպիական փոփոխություններ

4. Պարանոց-հեշտոցային Խուղակներ

II. Նախաքաղցկեղային վիճակներ

A. Տարբեր աստիճանի արտահայտված դիսպլազիաներ

B. Լեյկոպլակիա՝ բջիջների ատիպիայով

II. Արգանդի պարանոցի քաղցկեղ

A. Նախակլինիկական փներ

1. Cancer in situ (ներէպիթելային, 0 փուլ)

2. Միկրոկարցինոմա (IA փուլ)

B. Կլինիկական ձևերը (IB, II, III IV փուլեր)

Արգանդի վզիկի դիսպլազիա

Սահմանումը

Դիսպլազիան ցածր տարբերակված բջջների (բազմաշերտ տափակ էպիթելի բազալ բջիջներ) պրոլիֆերացիայի և տարբերակման խանգարումն է, կորիզների ձևի փոփոխությունը և դրանց չափերի մեծացումը, հիպերխրոմիան, միտոզների քանակի ավելացումը (ախտաբանական միտոզների հայտնաբերումը), հիստոարխիտեկտոնիկայի խանգարումը (էպիթելի տեղակայման բևեռացման կորուստը, սլյալ հյուսվածքին բնորոշ բնագծերի կորուստը), որը բնորոշվում է բջջի և կորիզի ատիպիայի զարգացմամբ: Սակայն այս բոլոր փոփոխությունները բազալ թաղանթի սահմաններից դուրս չի գալիս:

Այսպիսով արգանդի վզիկի դիսպլազիայի ախտորոշիչ չափանիշներն են.

- Էպիթելի կառուցվածքի խախտում,
- բջիջների պոլիմորֆիզմը,

- բջիջների հիպերխրոնիզմը,
- միտոզների քանակի աճը:

Որքան շատ է միտոզների քանակը և բջիջների պոլիմորֆիզմը, այնքան դիսպլազիան ծանր աստիճանի է:

Եթե նկարագրված փոփոխությունները հայտնաբերվում են էպիթելայի շերտի միայն ստորին մեկ երրորդում, ապա **դիսպլազիան թեթև աստիճանի է,**

ստորին և միջին շերտի մեկ երրորդում հայտնաբերելու դեպքում` **միջին, էպիթելի ամբողջ շերտը** ախտահանելու դեպքում` **ծանր աստիճանի է:**

Արգանդի վզիկի անատոմիա հիստոլոգիական առանձնահատկությունները

Դեպքերի մեծամասնությունում դիսպլազիան առաջանում է անցումային և հատկապես ակտիվ անցումային գոտում:

Արգանդի վզիկի վերին շուրթը երկու անգամ ավելի հաճախ է ախտահարվում, քան ստորինը: Ժամացույցի պայմանական թվատախտակի ժամը երեքին և իննին համապատասխանող հատվածներում դիսպլազիան ծայրահեղ հազվադեպ է հանդիպում:

Դիսպլազիայի հատվածը կարող է մեծանալ, սակայն շատ դեպքերում այն դուրս չի գալիս անցումային գոտու սահմաններից, այդ պատճառով այն հստակ արտաքին սահմաններ չունի: Գործընթացի մեջ միշտ ներգրավվում են անցումային գոտում գտնվող գեղձերի ծորանները: Դրանցում դիսպլազիան ավելի վառ է արտահայտվում:

Գործնականում դա ունի մեծ նշանակություն, քանի որ դիսպլազիայի կրկնվելուց խուսափելու նպատակով գեղձերի ծորանները ամբողջությամբ պետք է հեռացվեն:

Նախնական անցումային գոտին մոտավորապես համապատասխանում է արտաքին հատվածի սահմանին, որում տեղակայված են Նաբոտի կիստաները և գեղձերի ծորանները:

Վերջիններս հայտնվում են արգանդի վզիկի միայն այն հատվածներում, որտեղ երբևէ գլանաձև էպիթել է եղել:

Մետապլաստիկ էպիթելի հասունացմանը զուգընթաց(ամբողջությամբ հասունացած մետապլաստիկ էպիթելը գոյացնում է ապաքինված անցումային գոտի) նվազում է վերջինիս զգայունությունը կանցերոգենների նկատմամբ, ինչի հետ կապված էլ դիսպլազիան սովորաբար առաջանում է ակտիվ անցումային գոտում:

Այսպիսով, **դիսպլազիան ավելի հաճախ** հայտնվում է սեռական հասունացման և հղիության ժամանակ, երբ ավելի ակտիվ տեղի է ունենում տափակ բջջային մետապլազիան:

Եթե արգանդի վզիկի դիսլազիան չի զարգացել և կինը արդեն հետազտանադարային հասակի է, ապա արգանդի վզիկի քաղցկեղի առաջացման հավանականությունը նրա մոտ նվազագույն է:

Երկար ժամանակ ենթադրվում էր, որ կանցերոզներն արգանդի վզիկի վրա հայտնվում են սեռական հարաբերության ժամանակ:

Trichomonas vaginalis, *Chlamidia trachomatis*, գենիտալ հասարակ հերպեսի և մարդու պապիլոմավիրուսային վարակների դեպքում սպերմայի հետազոտությունը ցույց տվեց, որ արգանդի վզիկի քաղցկեղի զարգացմանը նպաստում է մարդու պապիլոմավիրուսը, որոշ հավանականությամբ նաև հասարակ հերպեսը:

Տափակ բջջային մետապլազիան ռեզերվային բջիջների դիֆերենցման պրոցեսն է բազմաշերտ տափակ էպիթելի:

Այսպիսով, ինչպես երևում է ներդիր նկ.2-ից հեշտոցի և արգանդի վզիկի հեշտոցային մասի բազմաշերտ տափակ էպիթելում առանձնացվում են հետևյալ շերտերը.

1. բազալ շերտը բաղկացած է մեծ կորիզ ունեցող և ցիտոպլազմայով աղքատ միշարքանի ոչ հասուն բջիջներից,
2. պարաբազալ շերտը բաղկացած է 2-4 շարքանի անհաս բջիջներից, որտեղ հաճախ նկատվում են միտոզներ,
3. միջանկյալ շերտը ունի պոլիգոնալ ձևի և առատ ցիտոպլազմայով 4-6 շարքանի գլիկոգեն պարունակող բջիջներ: Լույսի տակ մանրադիտակային զննումով բջիջների արանքում երևում են կապակցումներ,
4. մակերեսային շերտը բաղկացած է փոքր մոնոմորֆալ կորիզներով և գլիկոգենով հարուստ ցիտոպլազմայով, 5-8 շարքանի տափակ բջիջներից: Ավելի մակերեսային բջիջներում նկատվում է կարիոպիկնեզ, դրանք հետզհետե պլոկվում են:

Մարդու պապիլոմավիրուսային վարակի դերը արգանդի վզիկի քաղցկեղի ախտաձագման մեջ

Մարդու պապիլոմավիրուսի ազդեցության տակ արգանդի վզիկի բջիջների փոփոխությունները նկարագրվել են 1956թ. և կոչվում է կոյլոցիտոզ:

Դրանց նշանակությունն անհայտ էր մինչև 70-ական թվականները, դերը հստակեցվեց, երբ բացահայտվեց, որ արգանդի վզիկի դիսպլազիան զուգորդվում է կոյլոցիտոզով: Հետագա հետազոտությունները էպիթելային բջիջներում բացահայտեցին ԴՆԹ-ի բարձր մակարդակ և մարդու պապիլոմավիրուսի կապսիդային անտիգեն, ինչը վկայում էր վիրուսի բարձր վերարտադրողականության մասին: Մարդու պապիլոմավիրուսային ԴՆԹ-ն հայտնաբերվում է ցանկացած ծանրության աստիճանի դիսպլազիայի դեպքում [24,26,30]:

Սակայն դիսպլազիայի առաջընթացի դեպքում ոչլոցիտոզն ավելի քիչ է հանդիպում, կապսիդիայի գեներն անհետանում է , վիրուսային մակարդակը ԴՆԹ-ի նվազում է, այն ինտեգրվում է տիրոջ բջջի գենի մեջ:

Հավանաբար դա պայմանավորված է նրանով, որ մարդու պապիլոմավիրուսը չի կարող բազմանալ ցածր դիֆերենցված բջիջներում: Այսպիսով, մարդու պապիլոմավիրուսի ԴՆԹ-ի ինտեգրումը տիրոջ բջջային գենոմի հետ մեծ դեր ունի արգանդի վզիկի դիսպլազիայի չարորականացման գործընթացում: Դրա հետ մեկտեղ մեծ քանակությամբ E6 և E7 սպիտակուցներ են սինթեզվում: Չնայած , որ մարդու պապիլոմավիրուսը չի բազմանում բջջային կուլտուրաներում, կան անուղղակի, սակայն շատ հստակ ապացույցներ դրա կանցերոգեն լինելու մասին:

Այսպես, երբ կուլտուրայի մեջ մտցվում են կերատինոցիդներ, գոյանում են շերտեր, որոնք բնորոշ են բազմաշերտ տափակ էպիթելին և դրանք սինթեզում են կերատինազա, պլազմինո, որոնք պարունակում են մարդու պապիլոմավիրուսի ԴՆԹ –ի 16-րդ տեսակը: Կուլտուրայում առաջանում են այնպիսի փոփոխություններ, որոնք բնորոշ են դիսպլազիային:

Փոփոխված բջիջները մեծ քանակությամբ E6 և E7 սպիտակուցներ են սինթեզում, դրանք սինթեզվում են նաև արգանդի վզիկի քաղցկեղի Si Ha, C4-11 և Ca Ski 16-րդ և 18-րդ տեսակի գծերի բջիջների կողմից, որոնք պարունակում են մարդու պապիլոմավիրուսի ինտեգրված ԴՆԹ: Մարդու պապիլոմավիրուսի ԴՆԹ հայտնաբերվում է արգանդի վզիկի դիսպլազիայով հիվանդների մեծ մասի մոտ: Վարակվածների մոտ արգանդի վզիկի դիսպլազիան 10 անգամ ավելի հաճախ է հանդիպում: Մարդու պապիլոմավիրուսով են պայմանավորված արգանդի վզիկի դիսպլազիաների 90%-ը:

Ներկայումս հայտնի են սեռական օրգաններն ախտահարող մարդու պապիլոմավիրուսի ավելի քան 20 տեսակներ, սակայն դրանցից մի քանիսն են դիսպլազիա և արգանդի վզիկի քաղցկեղ առաջացնում: Դրանք , այսպես կոչված, բարձր օնկոգենություն ունեցող վիրուսների տեսակներ են, ինչպես 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 և 58: Չափավոր կամ ծանր դիսպլազիայի , ինչպես նաև արգանդի վզիկի քաղցկեղի դեպքում ավելի հաճախ հայտնաբերվում են մարդու պապիլոմավիրուսի 16-րդ տեսակը: Այն հայտնաբերվում է հիվանդների 47%-ի մոտ: Այդ վիրուսը մյուսներից ավելի հաճախ է հայտնաբերվում նաև առողջ կանանց (14%), ինչպես նաև թեթև դիսպլազիա ունեցողների (16%), մոտ: Մինչդեռ մարդու պապիլոմավիրուսի 18-րդ տիպը հայտնաբերվում է արգանդի վզիկի քաղցկեղով հիվանդների 23%-ի, միջին և ծանր դիսպլազիայով հիվանդների 5%-ի, թեթև դիսպլազիայով՝ 5%-ի և 2%ից ավելի քիչ՝ առողջ կանաց մոտ: Հետևաբար, մարդու պապիլոմավիրուսի 18-րդ տեսակի դերն ավելի մեծ է արգանդի վզիկի քաղցկեղ առաջացման մեջ, 16-րդ տեսակի համեմատությամբ:

Մարդու պապիլոմավիրուսով վարակման դեպքերի մեծ մասն աննկատ է մնում, քանի որ այն չի ուղեկցվում կլինիկական դրսևորումներով, վիրուսն արագ անհետանում

է օրգանիզմից: Սակայն վարակվածների որոշ մասի մոտ առաջանում է արգանդի վզիկի դիսպլազիա:

Դիսպլազիայի և արգանդի վզիկի քաղցկեղի ռիսկը բարձրացնում են ծխելը, սնուցման առանձնահատկությունները, ինչպես նաև ցանկացած գործոն, որը նպաստում է վիրուսի ԴՆԹ-ի էպիթելային բջիջների գենոմի ինտեգրմանը:

Նախաքաղցկեղային պրոցեսները կարող են գոյանալ ինչպես չփոփոխված արգանդի վզիկի, այնպես էլ ախտաբանական ֆոնի վրա:

Այսպիսով, **նախաքաղցկեղը** դա բազմակի էպիթելային պրոլիֆերատներ են՝ բջիջների ատիպիայի երևույթներով, որոնք բազալ մենթրանի սահմաններից դուրս չեն գալիս:

Նախաքաղցկեղային պրոցեսները չունեն հստակ կլինիկական ախտանշաններ և, որպես կանոն, քողարկվում են ֆոնային հիվանդություններով: Չնայած դիսպլատիկ փոփոխությունների բջջաբանակ և հյուսվածքաբանական առանձնահատկությունների ուսումնասիրության բազմաթիվ հետազոտումների առկայությունը, արգանդի վզիկի նախաքաղցկեղային վիճակի որոշ կլինիկամորֆոլոգիական տասակետները մինչև այժմ էլ վիճելի են մնում:

Դիսպլազիան արգանդի վզիկի նախաքաղցկեղային մորֆոլոգիական ամենահաճախ հանդիպող տեսակն է: Դիսպլազիայով հիվանդների միջին տարիքը 35-40 տարին է:

Դիսպլազիայի ՝ պրեինվազիվ կարցինոմաների վերափոխման հաճախականությունը տատանվում է 40-60 % սահմաններում, 15% հիվանդների մոտ զարգանում են միկրոկարցինոմաներ:

Բջջական հետազոտություն

Դիսպլազիայի զարգացման հիմքում ընկած է բազմաշերտ ընթացիկ էպիթելի բազալ բջիջների հիպերպլազիայի պրոցեսը՝ դրանց հասունացման խանգարմամբ և ատիպիայի առաջացմամբ: Վերջինս վերաբերում է նաև մետապլազայի ենթարկված էպիթելին, այդ թվում էնդոցերվիկալ գեղձերին:

Բջջաբանական հետազոտության ժամանակ քսուքներում հայտնաբերվում են բջիջների, հատկապես կորիզների, ինտենսիվ պրոլիֆերացիա, դրանց մեջ ատիպիայի հայտնաբերումով, առանց վերին շերտի էպիթելի ներգրավմանը տվյալ պրոցեսի մեջ: Կախված բջիջների պրոլիֆերացիայի ինտենսիվությունից և էպիթելային շրջանում բջջային կառուցվածքային ատիպիայի արտահայտվածությունից, ինչպես նաև պրոցեսի ընդգրկման մակարդակից՝ ստորին մեկ երրորդ կամ ավելի վերին շերտեր, տարբերակում են թեթև, չափավոր ու ծանր դիսպլազիա: Դրա հետ մեկտեղ, այսօր, ըստ **Պապանիկոլաուի(PAP smear test)**, արգանդի վզիկի քսուքների բջջաբանական հետազոտությունների դասակարգումը դեռևս մնում է ամենատարածվածը, այն ներառում է **5 դաս**՝

1-ին դաս

ատիպիկ բջիջները բացակայում են, բջջաբանական պատկերը նորմալ է

2-րդ դաս

Բջջային տարրերի փոփոխությունը պայմանավորված է հեշտոցում և կամ արգանդի վզիկում տեղի ունեցող բորբոքային պրոցեսով

3-րդ դաս

կան եզակի բջիջներ կորիզի և ցիտոպլազմայի հարաբերակցության խախտումներով, ախտորոշումը պարզ չէ, պահանջվում է կրկնակի բջջաբանական կամ հյուսվածքաբանական հետազոտություն՝ արգանդի վզիկի հյուսվածքի բիոպատի հետազոտմամբ, վերջինիս վիճակն ուսումնասիրելու նպատակով

4-րդ դաս

հայտնաբերվում են առանձին բջիջներ չարորակության նշաններով, հատկապես մեծացած կորիզներով և բազոֆիլ ցիտոպլազմայով, քրոմատինիան հավասար բաշխումով

5-րդ դաս

քսուքում կան բազմաթիվ ատիպիկ բջիջներ:

Արգանդի վզիկի նախաբաղցկեղի առաջացման ռիսկի գործոնները

Չամաճարակաբանական հետազոտությունների համաձայն, դիսպլազիայի և պրեինվազիվ կարցինոմայի զարգացմանը նպաստում են՝

- սեռական զուգընկերների մեծ թիվը,
- սեռական կյանքով ապրելու վաղ սկիզբը,
- ծխելը,
- բազմածնությունը,
- սոցիալ-տնտեսական ցածր կարգավիճակը,
- օրալ հակաբեղմնավորիչների օգտագործումը,
- տվյալ երկրում բջջաբանական հետազոտությունների անցկացման բացակայությունը
- վտանգավոր սեռական վարքագիծը/պահպանակներ չօգտագործելու վարքագիծը/:

CIN-ի զարգացման վտանգը բարձրանում է **մենարխեից հետո վաղ սեռական կյանքով պատճառով**: Հավանաբար երիտասարդ աղջիկների արգանդի վզիկի էպիթելն ավելի խոցելի է սեռական ճանապարհով փոխանցվող վարակների տրանսֆորմացնող ազդեցության նկատմամբ:

Սակայն CIN-ի զարգացման հաճախականությունը հիմնականում ոչ այնքան կապված է տարիքի, երբ տեղի է ունեցել առաջին սեռական մերձեցումը, որքան սեռական զուգընկերների թվից:

Կարևոր նշանակություն ունի նաև զուգընկերների սեռական վարքագիծը, ապրելակերպը:

Որպես պատճառազիտական գործոն, կարևորվում են սեռական ճանապարհով փոխանցվող շատ հիվանդությունների հարուցիչների:

CIN-ի և սեռական ճանապարհով փոխանցվող, այդ թվում գոնորեայի, ցիտոմեգալովիրուսային վարակի միջև պատճառազիտական կապ չի հայտնաբերվել:

Սեռական հասարակ հերպես-2 վարակը (ՍՀՀ-2) բավականին մեծ տարածում ունի, կան առանձին տվյալներ դրա առկայության մասին այն հյուսվածքների վնասված բջիջներում, որտեղ հայտնաբերվել է CIN-ի և արգանդի վզիկի քաղցկեղային ախտահարում, չնայած որ ՍՀՀ-2-ի նշանակությունը դիսպլաստիկ փոփոխությունների ու կանցերոզների ընթացքի զարգացման մեջ մնում է դեռ վիճարկելի:

Վերջին տարիների ընթացքում հայտնաբերվել է արգանդի վզիկի քաղցկեղի գոյացման և կապը կանանց պապիլոմավիրուսային վարակով (գերազանցապես 16-րդ և 18-րդ տեսակի) վարակակրության միջև:

Բետեսդի Չամակարգ
անբավարար

նորմայի սահմաններում

տափակ էպիթելի բարորակ փոփոխություններ,
վարակ, ատրոֆիա, մետապլազիա

ASCUS բարորակ բնույթի

տափակ էպիթելի անորոշ ծագումով բարորակ ատիպիկ բջիջներ

AGCUS բարորակ բնույթի

գեղձային էպիթելի անորոշ ծագումով բարորակ ատիպիկ բջիջներ

ASCUS դիսպլաստիկ բնույթի

տափակ էպիթելի անորոշ ծագումով դիսպլաստիկ ատիպիկ բջիջներ

AGCUS դիսպլաստիկ բնույթի

գեղձային էպիթելի անորոշ ծագումով դիսպլաստիկ ատիպիկ բջիջներ

LGSIL

ներէպիթելային դիսպլազիա թեթև աստիճանի

HGSIL

ներէպիթելային դիսպլազիա ծանր աստիճանի

HGSIL

ներէպիթելային դիսպլազիա ծանր աստիճանի

HGSIL

ներէպիթելային դիսպլազիա ծանր աստիճանի

Ինվազիվ կարցինոմա