

ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ. (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

ellakrutikov1968@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях» (№ державної реєстрації 0117U005253).

Вступ. Рак шийки матки (ШМ) – найрозповсюдженіше злоякісне ураження у вагітних із частотою 1:2500 [1]. Кожний 10-й рак ШМ у жінок репродуктивного віку діагностується під час вагітності, причому на I стадії у 3 рази частіше, ніж у невагітних [2]. Це зумовлено, насамперед, активним менеджментом вагітних, але безперечним є той факт, що децидуальні зміни ШМ та гестаційна імуносупресія сприяють інфікуванню онкогенним вірусом папіломи людини (ВПЛ), який супроводжує шийковий рак у 84-100% [3].

Під час вагітності на фоні підвищеного рівня естрогенів та прогестерону відбувається перебудова гормоночутливої слизової ШМ, а саме гіперплазія та гіпертрофія залозистого епітелію ендоджервіксу, що клінічно проявляється його протрузією (ectopia gravidarum), зміщенням зони трансформації на ектоцервікс, а також набряком і гіперваскуляризацією строми [4,5]. Набряк супроводжується накопиченням глікопротеїнів у позаклітинному просторі, посилюється складчастість та секреторна активність цервікального каналу, виникає лускатоклітинна метаплазія чи лейкоплакія [6]. Зазначені морфологічні зміни сприяють зануренню ВПЛ у «доступну» зону трансформації (ЗТ), відкіля вірус легко дістає резервних клітин, до яких він тропний, з подальшою персистенцією у децидуально гіпертрофованому епітелії [7].

Фізіологічне зниження імунної відповіді у вагітних є наступним кофактором вірусіндукованої патології ШМ. Продукти генів ВПЛ інгібують інтерферон-індукцію в організмі та пригнічують презентацію епітопів ВПЛ на поверхні інфікованих клітин [8]. Завдяки таким властивостям на фоні гестаційної імуносупресії вірус реалізує свій онкогенний потенціал, що зумовлює клінічну форму його персистенції.

У вагітних клінічна форма ПВІ (гострокінцеві конділоми) зустрічається у 5-40%, субклінічна форма (плоскі конділоми, папіломи ШМ, CIN, конділоматозний цервіцит) – у 13-34%, решта – це латентна інфекція [4,9,10].

Окрім онкогенної трансформації шийкового епітелію ПВІ чинить внутрішньоутробну інфекцію. Дока-

зом останнього є наявність ДНК ВПЛ у клітинах синцитіотрофобласту у 60% вірус-носіїв [10].

Все це є вагомим аргументом для вивчення особливостей перебігу ПВІ у вагітних та відпрацювання тактики їх ведення. Менеджмент вагітних з цервікальною патологією на фоні ПВІ є предметом дискусій і розбіжностей серед клініцистів. Пропонуємо розглянути клінічний випадок ВПЛ-індукованої cervical intraepithelial neoplasia (CIN) у першовагітної.

Мета дослідження. Проаналізувати маркери папіломавірусної інфекції у вагітної з урахуванням її впливу на перебіг вагітності та стан пологових шляхів, зокрема, шийки матки, на фоні імунотропності та противірусної терапії для оптимізації менеджменту вірусінфікованих вагітних.

Об'єкт і методи дослідження. Вивчалась слизова оболонка пологових шляхів (шийка матки, піхва) методом цервікального скринінгу: кольпоскопічного, цитологічного, вірусологічного та гістологічного досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення. Клінічний випадок. Пацієнтка К., 22 років, була направлена лікарем жіночої консультації після первинного обстеження в кабінет патології ШМ Полтавського міського клінічного пологового будинку (клінічної бази кафедри акушерства і гінекології №1 ВДНЗУ УМСА) для цервікального скринінгу. Клінічний діагноз при направленні: Вагітність I 12-13 тижнів. Захворювання шийки матки. Скарги – на ранкову нудоту, дискомфорт в анальногенітальній зоні та рясні водянисті виділення із піхви. Зазначені скарги турбують протягом останнього місяця.

Анамнез. Хронічний гастродуоденіт з 15 років, вітряна віспа у віці 7 років. Гінекологічний анамнез. Менархе в 13 років, менструації нерегулярні (затримки до 2 тижнів) помірні, безболісні. Статеве життя – з 17 років, статевих партнерів – 3. Контрацепція – перерваний статевий контакт. Заміжня. Дана вагітність не запланована. Взята на диспансерний облік в ЖК з приводу вагітності. Обстежена згідно клінічного протоколу (наказу МОЗУ № 417 від 15.07.2011 р.). На увагу заслуговують: бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження піхви та цервікального каналу – тип мазка на ступінь чистоти піхви – III, відповідає критеріям бактеріального вагінозу («ключові клітини», лейкоцити – 20-30 в полі зору, макрофлора кокова), в бакпосіві – Gardnerella vaginalis в 10*7 КОЕ/мл, Lactobacillus spp. – 10*2 КОЕ/мл; ПЛР із цервікального каналу та піхви – виявлено Gardnerella vaginalis та HPV (human papillomaviruses) – 16 type (4,4 Іg на 100 тис.

клітин) та 6 type (5,8 Ig на 100 тис. клітин); ПАП-тест – лейкоплакія з атипією відповідає типу HSIL (CIN II). До вагітності цервікальний скринінг не проводився.

Гінекологічний статус. Зовнішні статеві органи розвинуті правильно без новоутворень. Шкіра в аногенітальній та зоні промежини дещо гіперемована. Піхва жінки, що не народжувала. ШМ – циліндричної форми, слизова – цианотична, набрякла, вкрита лускатим епітелієм, з явищами децидуоза. Майже весь ектоцервікс вкритий множинними конділомами, які зливаються в єдиний конгломерат. Зовнішнє вічко – щілиновидне закрите.

Тіло матки збільшено до 13 тижнів вагітності безболісне, в нормотонусі. Додатки не визначаються. Виділення рясні рідкі сірувато-білі із неприємним «рібним» запахом. **Додаткове обстеження:** рН метрія вагінальної рідини – 6,0; амінотест – позитивний (++)

Кольпоскопічне дослідження. Ектоцервікс вкритий лускатим епітелієм. Зовнішнє вічко цервікального каналу – щілиновидне. Зона трансформації (ЗТ) II типу містить ороговілі «відкриті» псевдозалози. Вся поверхня ШМ рельєфна за рахунок децидуозу та ураження множинними екзофітними великососочковими пухлинноподібними конділомами, які утворюють конгломерат. Проба з розчином оцтової кислоти – позитивна (ацидофільний папілярний епітелій помірної інтенсивності, що з'являється протягом 2 сек. і утримується довше 1 хвил.). Проба Шилера – фарбування розчином Люголю неоднорідне, слабке. Васкуляризація – вертикальна, у вигляді окремих судинних петельок в кожному сосочку. На стінках піхви – множинні екзофітні конділоми (**рис. 1**).

Кольпоскопічний діагноз: Задовільна аномальна кольпоскопічна картина I-II ступенів. Розповсюджений папіломатоз ШМ с маркерами CIN на фоні децидуозу (**рис. 2**).

Виконано точкову біопсію з двох точок. **Патогістологічний діагноз:** – LSIL, папілома, рясна лімфоцитарна інфільтрація строми тканини ШМ. Імуногістохімічний тест на 16 ink4a –слабо позитивний, на Ki-67 – позитивний. **Заключний діагноз.** Вагітність I 12-13 тижнів. Папіломавірусна інфекція шийки матки

і піхви (розповсюджений папіломатоз) CIN I. Бактеріальний вагіноз.

За результатами дослідження було призначено лікування з 15-го тижня вагітності. Метронідазол вагінально в свічках по 0,1 через 24 год №7, з наступним введенням у піхву пробіотики «Сімбітер-2 гінекологічний» № 10 одночасно з «Сімбітер ацидофільний» per os на ніч № 10. Далі – вагінальні супозиторії з протівірусною дією, що містять по 3 г Щучки дернистої (*Calamagrostis epigeios L.*) та Війника наземного (*Deschampsia caspitosa L.*) № 10 з одночасним прийомом per os фітопрепарата «Протефлазід» по 8 крап тричі на добу 20 діб.

Після лікування клінічні та лабораторні маркери бактеріального вагінозу зникли, папіломи ШМ дещо зменшились, на стінці піхви залишилась поодинокі конділома, яку було видалено деструктивно солко-вагіном. ПАП-тест – LSIL, койлоцити.

Вагітна продовжувала статеві контакти із партнером, який відмовився від обстеження. У терміні вагітності 26-27 тижнів з'явилася велика екзофітна конділома шкіри статевої губи на широкій основі, яку видалили шляхом радіохвильової ексцизії (результат патогістологічного дослідження – конділома шкіри). Кольпоскопічна картина – залишилася аномальною 1-2 ступенів відповідала аналогічній при первинному обстеженні. ПАП-теста на цьому етапі – LSIL. Додатково проводився тест на наявність вірусного капсиду L1, результат – негативний. Це свідчить про відсутність експресії імуногенного структурного білка ВПЛ, здатного ініціювати імунну відповідь [11]. На фоні фізіологічної імуносупресії вагітних цей тест можна було розцінювати як маркер сприятливих умов для персистенції ПВІ. З 28-го тижня вагітності жінці призначався вагінально Епіген-інтим спрій (гліцирризинову кислоту) 3-5 разів на добу одночасно з ректальними свічками із інтерфероном альфа-2b по 500 МЕ через 12 годин протягом 10 діб.

Далі контрольна кольпоскопія у терміні 34 тижні – кольпоскопічна картина без суттєвої динаміки – розповсюджений конділоматоз шийки з маркерами CIN, розцінена як аномальна картина 1 ст. ПАП-тест-LSIL. ВПЛ-тест – позитивний: ПЛР із цервікального ка-

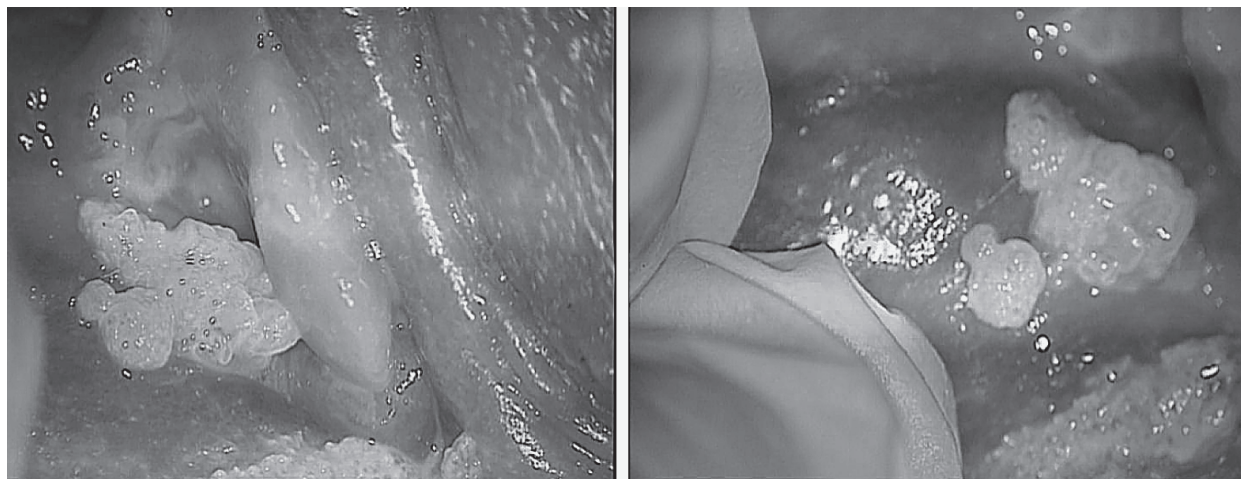


Рис. 1. Множинні конділоми стінки піхви. Кольпофото. 36. х12.

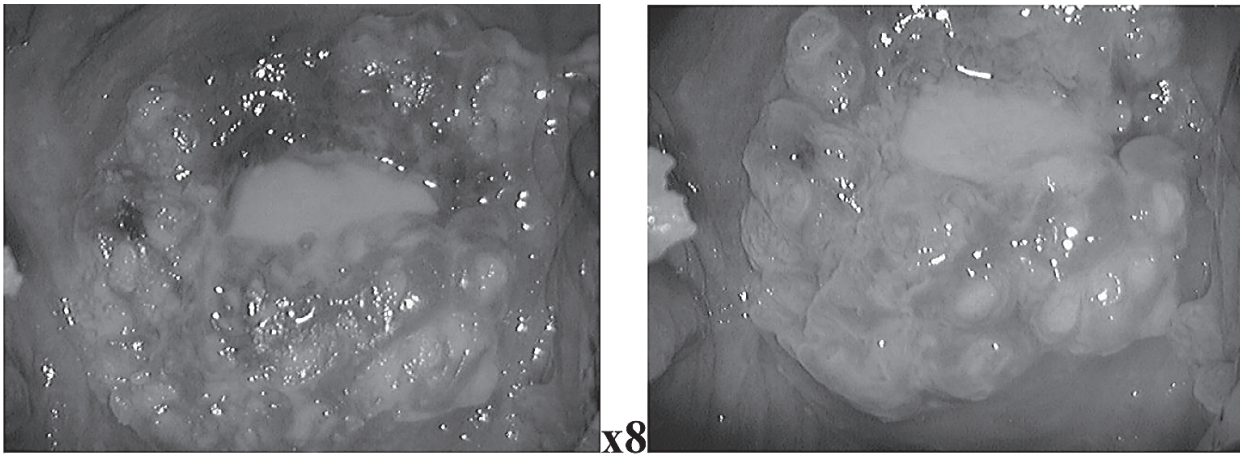


Рис. 2. Папіломатоз шийки матки з ознаками CIN. Кольпофото. 36. x8.

налу та піхви НРV– 16 type (4,0 Ig на 100 тис. клітин) та 6 type (7,0 Ig на 100 тис. клітин), Gardnerella vaginalis не виявлено. Дані бактеріоскопії мікрофлори піхви – II ступінь чистоти піхви. На цьому терміні вагітності призначався курс вагінальних свічок з інтерфероном альфа-2b рекомбінантним людини по 3 млн МО через 24 год. №10 з одночасним прийомом рослинного протівірусного препарату Профлазід по 15 крапель через 8 год 20 діб. Проведена бесіда з вагітною про необхідність припинити статеві стосунки.

Планувалися вагінальні пологи (показання для операції кесарів розтин відсутні за діючими клінічними протоколами МОЗУ) з подальшим цервікальним скринінгом через 8 тижнів після пологів. Але у терміні 37-38 тижнів вагітності відбувся передчасний розрив плідних оболонок – вилилися прозорі навколоплідні води у кількості до 200 мл. Очікувальна тактика проводилася протягом 24 годин: стан плоду залишався задовільний (кардіотокограма – 9 балів, УЗД – біофізичний профіль плоду – 8 балів, маловоддя), клінічних даних за хоріоамніоніт не спостерігалось. Спонтанна пологова діяльність не розвинулась. При вагінальному обстеженні ШМ – «незріла» до пологів: середньої щільності, довжиною до 2 см з відкриттям цервікального каналу на 1 поперечний палець на всьому протязі. Враховуючи наявність ПВІ та CIN, відмовились від використання простагландинів

для «дозрівання» ШМ. Було розпочато антибіотикопрофілактику хоріоамніоніту (ампіциліном) та родозбудження шляхом в\в введення окситоцину із початковою швидкістю 8 крапель\хв з подальшим підвищенням останньої протягом 6 год., але без ефекту. План родорозрішення переглянули у бік кесаревого розтину з відповідною антибактеріальною терапією. Стан новонародженого після кесаревого розтину за шкалою Апгар – 8-9 балів. Таким чином, ШМ залишилась інтактною, що позитивно з боку профілактики інфікування ВПЛ новонародженого.

Для цервікального скринінгу жінка з'явилася через 3 місяці після пологів. Кольпоскопічна картина – нормальна, задовільна: ектоцервікс вкритий оригінальним лускатим епітелієм у II та III зонах мноморфна дрібнососочкова ектопія призматичного епітелію дисгормонального характеру у I зоні, 3Т – I типу без атипії представлена тонкою лінією розмежування (рис. 3).

Новоутворень вірусного походження на шкірі та слизовій оболонці нижнього геніального тракту виявлено не було.

ПАП-тест – типу NILM (I тип), ВПЧ-тест – виявлено НРV 6 type (2,8 Ig на 100 тис. клітин), капсидний тест на імуногенний протеїн L1 – позитивний. Жінці було призначено 2 курси вагінальних свічок «Протефлазід» двічі на добу № 20. Повторний скринінг через 6

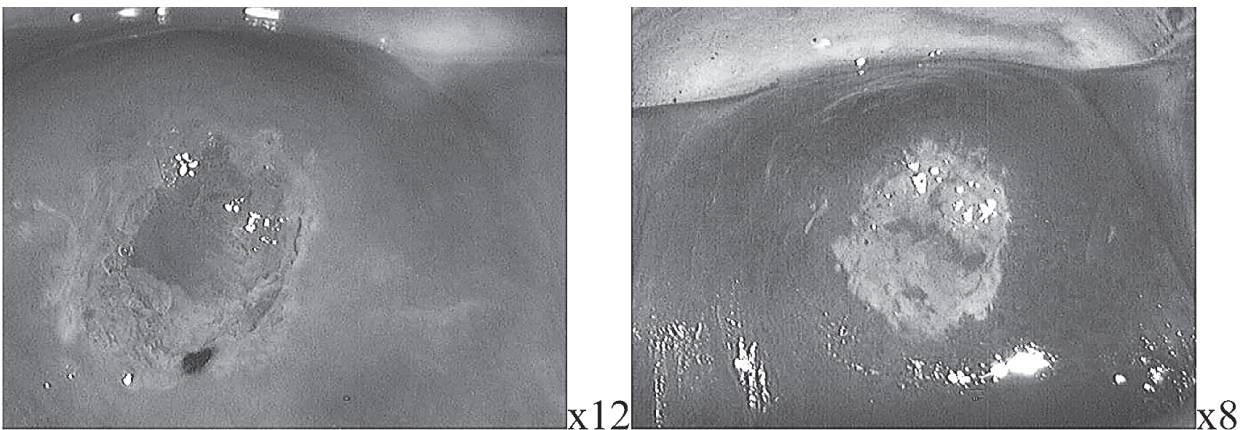


Рис. 3. Ектопія циліндричного епітелію шийки матки без атипії. Кольпофото. 36. x8.

місяців: кольпоскопічна картина – нормальна відповідає ектопії циліндричного епітелію (ендоцервікозу), ПАП-тест – NILM, ВПЛ-тест негативний. На той час лактацію було припинено (за соціальними причинами), тому негайно призначена вакцинопрофілактика повторної ПВІ церваріксом за стандартною схемою трічі.

Аналізуючи вищенаведені дані, звертає на себе увагу, що вагітна мала клінічну форму ПВІ із хвилеподібним перебігом. Загострення спостерігалось у II триместрі вагітності. Після нормалізації мікрофлори піхвового біотопа (лікування бактеріального вагінозу), застосування противірусної та імуномодуючої терапії маніфестація ПВІ зменшувалась, цитоморфологія цервікальних зразків покращувалася, але вірусне навантаження залишалось без суттєвої динаміки. Такий стан подій відображає досить стійку імуносупресію, спрямовану на збереження вагітності. Активна імунна відповідь, що фізіологічно відбулася після пологів, відобразилася на результатах цервікального скринінгу через 3-6 місяців. Досить маніфестаційно виявилась кольпоскопія: абнормальна картина I-II ст. змінилась на нормальну, зникли папіломи, тобто візуально ШМ стала інтактною. Потрібно замітити, дисгормональна ектопія призматичного епітелію, яка, вірогідно, мала місце до вагітності, але не візуалізувалася на фоні папіломатозу, тепер набула стандартного вигляду. ЗТ II типу змінилась на ЗТ I типу доступну візуальному контролю. «Метаморфозі» сприяла також відсутність травматизації ШМ, що неминуха при вагінальних пологах, і якої вдалося уникнути в даній акушерській ситуації. З іншого боку, вірус індукований цервіцит у купі з дисбактеріоз піхвового середовища став кофактором передчасного розриву плідних оболонок. Існують дані попередніх дослідників про значний відсоток ускладнень вагітності і пологів у інфікованих ВПЛ проти неінфікованих жінок, таких, як загроза передчасних пологів (20% проти 8%), дисфункція плаценти (20% проти 4%), несвоєчасне відходження навколоплідних вод (20% проти 9%), акушерські операції (30% проти 7%)

[10]. Клінічно значущою стала динаміка капсидного тесту на імуногенний білок L1: негативний тест на фоні високого вірусного навантаження змінився після пологів на позитивний за умов зниження кількості ДНК ВПЛ у цервікальних зразках. Це – маркер сприятливого прогнозу щодо спонтанної елімінації вірусу із організму, бо свідчить про можливість «розпізнання» ВПЛ локальними імуноцитами. Подібні явища спостерігались у попередніх дослідженнях [11,12].

Висновки. Вищенаведений клінічний випадок демонструє наступне:

1. Перебіг ПВІ під час вагітності носить хвилеподібний характер з максимальною маніфестацією в I та II триместрах із зменшенням проявів на фоні імуномодуючої противірусної терапії, переходом клінічної форми в латентну та наступною самоелімінацією ВПЛ після пологів.

2. Морфологічна структура ВПЛ-інфікованої ШМ нормалізується після пологів (на всіх рівнях діагностики), тобто CIN спонтанно регресує.

3. Показана доцільність обстежування вагітних на ВПЛ, як кофактор порушення вагінальної мікрофлори та таких акушерських ускладнень, як передчасний розрив плідних оболонок.

4. Використання локальної імуномодуляції препаратами з інтерферонами та противірусною дією щодо слизової оболонки нижнього геніального тракту під час вагітності починаючи з II триместру у жінок з високим вірусним навантаженням ВПЛ дає позитивний терапевтичний ефект.

5. Кесарів розтин, що, зазвичай, не показаний при папіломах та доброякісних захворюваннях ШМ, дає можливість уникнути травматизації ШМ в пологах, сприяє швидкому розрішенню вірусиндукованого патологічного процесу та попереджує інфікування новонародженого. Така точка зору є приводом до розгляду можливості кесаревого розтину при особливо важких клінічних формах ПВІ.

Піднята тематика дослідження потребує подальшого розвитку.

Література

1. Dexeus A. Colonoscopy carried out by experts in multidisciplinary teams provides the best results. *Cytopathology*. 2008 Dec;19(6):337-8.
2. Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. Management of stage 1 cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55:633-43.
3. Zur Hausen Harald. HPV reserch: the forward looking views of Nobel prize laureate. *Newsletter on Human Papillomavirus*. 2009 May;18:16.
4. Voloshina NI, Voloshin NA. Skринing i profilaktika raka sheyki matki. *Zaporozh'ye: izd-vo Pechatnyy mir*; 2010. 155 s. [in Russian].
5. Prilepskaya VN, redaktor. Apgar BS, Brotsman GL, Shpitsner M. *Klinicheskaya kol'poskopiya. Illyustrirovannoye rukovodstvo*. M.: *Prakticheskaya meditsina*; 2012. 496 s. [in Russian].
6. Kondrikov NI. *Patologiya matki*. M.: *Prakticheskaya meditsina*; 2008. 334 s. [in Russian].
7. Rogovskaya SI, Lipova YeV, redaktory. *Sheyka matki vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrektsiya: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachev*. M.: *Izdatel'stvo zhurnala Status Praesens*; 2014. 832 s. [in Russian].
8. Zhang B, Li P, Wang EZ, Brahmi Z, Dunn KW, Blum JS, et al. The E5 protein of human papillomavirus type 16 perturbs MHC class II antigen maturation in human foreskin keratinocytes treated with interferon-gamma. *Virology*. 2003;310(1):100-8.
9. Prilepskaya VN, redaktor. Marshetta ZH, Dekamp F. *Kol'poskopiya. Metod y dyahnostyka*. M.: *MED press-ynfom*; 2009. 200 s. [in Russian].
10. Podol's'kyy VV, Podol's'kyy VV, Derbak AV, Svyata OP, Krasnyuk IV. *Suchasni mozhlivosti likuvannya papilomavirusnoyi infektsiyi u vahitnykh. Perynatolohyya y pedyatryya*. 2017;2:42-7. [in Ukrainian].
11. Grit Mehlhorn, Simone K. Hautmann, Martin C. Koch, Johanna D. Strehl, Arndt Hartmann, Ralf Hilfrich, et al. HPV16-L1-specific antibody response is associated with clinical remission of high-risk HPV-positive early dysplastic lesions. *Anticancer research*. 2014;34:5127-32.
12. Krutikova EI, Hromova AM. *Kil'kisne papilomavirusne navantazhennya slyzovoyi obolonky shyyky matky pry tservikal'niy intaraepitelial'niy neoplaziyi yak kryteriy efektyvnosti kompleksnoyi peredoperatsiyanoi terapiyi*. *Zbirnyk naukovykh prats' asotsiatsiyi akusher-hinekologiv Ukrainy*; 2017 veresen' 21-22; Odesa. Rivne: PP Estero. s. 151-5. [in Ukrainian].

ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ. (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Крутікова Е. І.

Резюме. У статті розглянуто клінічний випадок папіломавірусної інфекції (ПВІ) нижнього генітального тракту із хвилеподібним перебігом у першовагітної, пологи у якої ускладнились передчасним розривом плідних оболонок та операцією кесарів розтин після неефективного родозбудження. В I триместрі ПВІ розпочалася в гострій клінічній формі на фоні бактеріального вагінозу. Спостерігалися розповсюджений папіломатоз шийки матки (ШМ) та піхви, аномальна кольпоскопічна картина 1-2 ступ., ПАП-тест – HSIL (лейкоплакія з атипією) та LSIL (CIN I) гістологічно. Тимчасове «покращення» стану відмічалось після нормалізації мікрофлори піхви та курсів імуномодуючої противірусної терапії. Загострення ПВІ маніфестувало у II триместрі вагітності. Передчасному вилиттю навколоплідних вод сприяв кондиломатозний цервіцит. Відсутність вагінальних пологів певною мірою «зберегло» морфологічну структуру ШМ від травми, а новонародженого від ПВІ. Метаморфозою стало спонтанне зникнення всіх проявів вірусної інвазії після пологів через 3 місяці, що свідчить про активацію імунного контролю організму та самоелемінацію ВПЛ. Імуносупресія, що є фізіологічною для вагітних, виступила кофактором CIN та кондиломатозу, особливо у II триместрі. Даний клінічний випадок демонструє доцільність активного менеджменту за вірус-інфікованими вагітними з використанням противірусних та імуномодуючих препаратів з урахування терміну вагітності, та розгляду операції кесарів розтин, як варіанта родорозродження при виражених формах ПВІ.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, вагітність, шийка матки, імуномодуляція.

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Крутікова Э. И.

Резюме. В статье рассмотрен клинический случай папилломавирусной инфекции (ПВИ) нижнего генитального тракта с волнообразным течением у первобеременной, роды у которой осложнились преждевременным разрывом плодных оболочек и операцией кесарево сечение после неэффективного родозбудження. В I триместре ПВИ началась в острой клинической форме на фоне бактериального вагиноза. Наблюдался распространённый папилломатоз шейки матки (ШМ) и влагалища, аномальная кольпоскопическая картина 1-2 ст., ПАП-тест – HSIL (лейкоплакия с атипией) и LSIL (CIN I) гистологически. Временное «улучшение» состояния отмечалось после нормализации микрофлоры влагалища и курсов иммуномодулирующей противовирусной терапии. Обострение ПВИ наблюдалось во II триместре беременности. Преждевременное излитие околоплодных вод вероятно инициировал кондиломатозный цервицит. Избегание вагинальных родов в определённой мере «зберегло» морфологическую структуру ШМ от травмы, а новорождённого от ПВИ. Метаморфозой стало спонтанное разрешение всех проявлений вирусной инвазии после родов через 3 месяца, что свидетельствует об активации иммунного контроля организма и самоэлиминации ВПЧ. Имуносупрессия, физиологическая для беременных, выступила кофактором CIN и кондиломатоза, особенно во II триместре. Данный клинический случай демонстрирует целесообразность активного менеджмента вирусинфицированных беременных с использованием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов с учётом срока беременности, и рассмотрения операции кесарево сечение как вариант родоразрешения при выраженных формах ПВИ.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, беременность, шейка матки, иммуномодуляция.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY. (CASE REPORT)

Krutikova E. I.

Abstract. The paper presents the clinical case of human papillomavirus (HPV) infection of the lower genital tract with undulating clinical course in primigravida, observed from 12-13 weeks of gestation to the 1 year post-partum period. In the I trimester HPV-infection started sharply concomitant with bacterial vaginosis in the clinical form: disseminated papillomatosis of the uterine cervix (UC) and the vagina was expressed clinically; atypical colposcopic presentation of the 1-2 degree was expressed colposcopically; HSIL (leukoplakia with atypia) was expressed cytologically and LSIL (CIN I) was expressed histologically. A temporary "recovery" was noted after normalization of vaginal microflora and antiviral phytotherapy. Exacerbation of the HPV-infection was manifested in the II trimester by the occurrence of big warts on the skin of the labia that led to its microsurgery and comprehensive immunomodulating therapy with the follow-up improvement of the PAP-test and a decrease of viral load of the cervical samples; however, colposcopic presentation remained almost without dynamics. Cesarean delivery was conducted with regard to premature rupture of membranes and ineffective labor induction that somehow "prevent" the morphological structure of the UC from injury, and the newborn from HPV-infection. Apparently, premature discharge of waters was the consequence of condylomatous cervicitis. Real metamorphosis was observed in absolute spontaneous disappearance of clinical and subclinical manifestations of the HPV-infection within 3 month post-partum with normalization of the colposcopic presentation and PAP-test, a positive L1capsid test with the subsequent HPV-test, indicating the activation of immune control of the body and self-elimination of HPV. Immune suppression, which is physiological for pregnant women, was the co-factor for CIN and warts, especially in the II trimester. On the other hand, the rates of immunomodulation and elimination of pathogenic vaginal microflora contributed to the normalization of the UC structure at all levels and self-elimination of HPV.

The reported clinical case demonstrates the feasibility of active management of virus-infected pregnant women using antiviral and immunomodulating medications with regard to the period of pregnancy, advocating the cesarean delivery.

Key words: human papillomavirus infection, pregnancy, uterine cervix, immunomodulation.

*Рецензент – проф. Ліхачов В. К.
Стаття надійшла 17.03.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-151-157

УДК 616.98:578.825:612.017:575.22

Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Гаміловська А. П., Павлікова К. В.

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ФОРМИ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна (м. Харків)

t.lyadova@karazin.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та клінічних базах кафедри Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова в 2009-2016 рр. в рамках науково-дослідної теми: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних порушень в патогенезі та наслідках інфекційного процесу, викликаного герпесвірусами», № державної реєстрації 0112U005911.

Вступ. Актуальність вивчення Епштейна-Барр вірусної інфекції (ВЕБ) в патології людини має величезне значення. Це обумовлено значною епідеміологічною роллю і соціальною значимістю. Так, згідно епідеміологічним даним, при досягненні повноліття більше 90% людей є інфікованими вірусом Епштейна-Барр [1,2]. Неухильне зростання числа групи захворювань, спричинених цим вірусом, як серед дорослих, так і дітей, обумовлює необхідність всебічного вивчення і розробки ефективних методів профілактики і лікування [3].

Слід зазначити, що протягом тривалого часу ВЕБ-інфекцію асоціювали виключно з інфекційним мононуклеозом (ІМ), але в останні роки він все частіше діагностується серед дорослого населення [3,4]. Поліморфізм клінічних проявів ВЕБ-інфекції характеризується широким різноманіттям – це інапарантні, маніфестні форми, хронічні персистуючі форми. У клінічній практиці зустрічаються форми ІМ при яких крім класичної тріади, можливі й інші клінічні прояви, пов'язані з ураженням серця: міо-, ендо- або перикардити; центральної та периферичної нервової системи: менінгіти, менінгоенцефаліти, моно- або полірадикуло-неврити; нирок: нефрити; залозистих органів: панкреатити або орхіти та ін. [4,5]. В даний час ВЕБ пов'язують з лихоманкою неясного генезу, низкою лімфопроліферативних, онкологічних, демієлінізуючих, аутоімунних, невроло-гічних та інших захворювань. ВЕБ вважається одним з найбільш поширених збудників опортуністичних інфекцій [5-8]. Таке різноманіття клінічних форм ВЕБ-інфекції стає зрозумілим, якщо врахувати, що ВЕБ-інфекція є інфекційною хворобою з хронічною персистенцією вірусу.

Особливостями патогенезу ВЕБ-інфекції є те, що найбільший тропізм даний вірус проявляє по відношенню до імунокомпетентних клітин, а саме, до лімфоцитів з фенотипом CD (21+), моноцитів, макрофагів, нейтрофілів і епітеліоцитів носоглотки, що визначає характер клінічних уражень, тому по суті цей процес є інфекцією імунної системи. Активна проліферація вірусу у всіх лімфопроліферативних органах призводить до структурних змін, які зачіпають усі ланки імунної системи, порушення яких мають комбінований характер, що є причиною тривалого перебігу захворювання і довічної персистенції вірусу та неблагоприємних наслідків хвороби [8-10].

В останні роки доведено, що ініціаторами імунної відповіді в організмі людини є цитокіни (ЦК), які не тільки беруть активну участь у формуванні регуляторних захисних реакцій, а й забезпечують гомеостаз організму в цілому [2,3]. Дисбаланс в системі продукції ЦК – ключова ланка імунних порушень при ВЕБ-інфекції, який може призводити до тривалої персистенції ВЕБ, частим рецидивам і прогресуванню захворювання. З цих позицій, ВЕБ-інфекцію можна розглядати як «незбалансовану цитокінемію», тому вивчення даних щодо продукції основних регуляторних ЦК з встановленням типів імунної відповіді при ВЕБ-інфекції, зв'язок з аутоімунними процесами та розвитком ускладнень є вельми актуальними і потребує подальшого вивчення [3].

Прогнозування результатів ВЕБ-інфекції залежить від наявності та ступеня вираженості імунної дисфункції, генетичної схильності до тих чи інших ВЕБ-асоційованих захворювань, а також від наявності ряду зовнішніх чинників (стреси, інфекції, операційні втручання, несприятливий вплив навколишнього середовища), які пошкоджують імунну систему.

Незважаючи на значні успіхи, в арсеналі сучасної медицини дотепер відсутня достатньо досконала етіотропна терапія ВЕБ-інфекції, яка б дозволяла елімінувати персистуючий вірус з організму людини, тому проведення досліджень, що визначаються необхідністю пошуку ефективних схем терапії, які направле-