

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



**ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С
ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**
(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: Кравченко С.С., к.м.н., доцент Вергейчик Г.И.,
д.м.н., профессор Барановская Е.И., д.м.н., профессор Ситников В.П.

Гомель, 2012

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич
28.11.2012

Регистрационный № 145-1012

**ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН
С ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Гомельский государственный медицинский университет», УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: С.С. Кравченко, канд. мед. наук, доц. Г.И. Вергейчик, д-р мед. наук, проф. Е.И. Барановская, д-р мед. наук, проф. В.П. Ситников

Гомель 2012

В связи с ростом распространенности папилломавирусной инфекции (ВПЧ-инфекции) среди женщин репродуктивного возраста необходима оптимизация прегравидарной подготовки, а также ведения беременности и родов при папилломавирусной инфекции с целью снижения частоты развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний у беременных, осложнений беременности и родов, вызванных данной инфекцией, перинатальной передачи инфекции от матери к ребенку, а также реализации ее в организме ребенка.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Типовой оснащенный гинекологический кабинет.
2. Кольпоскоп.
3. 3%-й раствор уксусной кислоты.
4. Одноразовые цитощетки или одноразовые ложки Фолькмана.
5. Стекла предметные.
6. Пробирки типа «эппендорф» с транспортной средой, состоящей из физиологического раствора и биостатиков.
7. Конхотом.
8. 10%-й раствор формальдегида.
9. Одноразовые аспирационные катетеры.
10. Отсос медицинский вакуумный.
11. Типовой оториноларингологический кабинет.
12. Шпатели медицинские (ЛОР-шпатели).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Женщины репродуктивного возраста, проходящие прегравидарную подготовку; беременные, состоящие на диспансерном учете по беременности; роженицы и родильницы с генитальной папилломавирусной инфекцией, их новорожденные и дети в течение первого года жизни.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

I этап – прегравидарная подготовка. Рекомендации по ведению пациенток при планировании беременности

Всем женщинам, планирующим беременность, следует провести ПЦР-исследование для определения генотипов ВПЧ высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66) и низкого канцерогенного риска (6, 11). Материал для исследования — соскоб из шейки матки.

А. При отрицательном ПЦР-тесте на папилломавирусы, отсутствии патологических изменений шейки матки по результатам цитологического и кольпоскопического исследований можно предлагать пациенткам вакцинацию с использованием бивалентной или квадριвалентной вакцин. При вакцинации, которая включает три этапа в течение 6 мес., пациентке назначается контрацепция,

так как для полноценной защиты от вирусов необходим полный курс профилактических прививок. Независимо от вакцинации показано ежегодное прохождение профилактических осмотров и цитологического скрининга в будущем, так как существующие на данный момент вакцины защищают лишь от 2 из 15 известных высокоонкогенных генотипов ВПЧ.

Б. При положительном ПЦР-тесте для определения клинической формы ВПЧ-инфекции необходимы дополнительные методы исследования, такие как цитологический метод и расширенная кольпоскопия (с использованием теста с 3%-й уксусной кислотой). При подозрении дисплазии средней или тяжелой степени, рака шейки матки (по результатам цитологического и кольпоскопического методов) следует выполнить биопсию шейки матки и/или соскоб из цервикального канала под контролем кольпоскопии, в случае верификации CIN 3 и более тяжелой патологии шейки матки — направить на консультацию к онкогинекологу. Дополнительно исследуют степень чистоты влагалища, берут мазок на флору из цервикального канала и уретры, проводят ПЦР-тест на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП).

При планировании беременности все формы генитальной папилломавирусной инфекции (в т.ч. латентную) целесообразно пролечить до наступления беременности с целью профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний на фоне гестации и перинатальной передачи вируса от матери к ребенку. Контроль лечения проводят через 1–1,5 мес. после окончания терапии методом ПЦР.

II этап – беременность

Если пациентка не была обследована на ВПЧ до беременности, при постановке в женскую консультацию на учет по гестации ей необходимо провести следующие исследования:

1. *Цитологический анализ* мазка из шейки матки (согласно клиническим протоколам по приказу МЗ РБ № 1182 от 09.10.2012).

2. *Молекулярно-генетический метод (ПЦР)* для выявления генотипов ВПЧ высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66) и низкого риска (6, 11) даже при отсутствии клинических и субклинических проявлений папилломавирусной инфекции. При обнаружении ДНК ВПЧ целесообразно определение вирусной нагрузки с помощью количественной ПЦР.

3. При положительном результате ПЦР (обнаружение вируса папилломы человека) следует провести *расширенную кольпоскопию* (с использованием теста с 3%-й уксусной кислотой) даже при отсутствии эктопии цилиндрического эпителия и других патологических изменений шейки матки в анамнезе.

4. *Гистологическое исследование* во время беременности следует проводить по строгим показаниям.

Материалом для данного исследования являются биоптаты из шейки матки, взятые при помощи конхотома под контролем кольпоскопа из наиболее «подозрительных» участков, и соскобы из цервикального канала, взятые ложечкой Фолькмана. Также данная пациентка должна быть направлена на консультацию к онкогинекологу.

Показания к биопсии шейки матки:

1. Наличие в цитологическом препарате признаков тяжелой дисплазии (CIN III), рака шейки матки.

2. Кольпоскопическое определение аномальных признаков II степени (выраженных поражений) и подозрение инвазии (таблица 1).

Таблица 1 — Кольпоскопические картины, подозрительные в отношении цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени (согласно Международной классификации кольпоскопических терминов, Рио-де-Жанейро, IFCPS, 2011)

Аномальные кольпоскопические картины		
Степень II (выраженное поражение)	<ul style="list-style-type: none">• Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами• Быстрое побеление• Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез (крипт)	<ul style="list-style-type: none">• Грубая мозаика• Грубая пунктация• Внутри поражения — контуры более плотного ацетобелого участка• Признак бугристости (гребня)
Подозрение инвазии	<ul style="list-style-type: none">• Атипические сосуды• Дополнительные признаки:<ul style="list-style-type: none">- «ломкие» сосуды; неровная поверхность;- экзофитные поражения;- области некроза, изъязвления	

Показания к выскабливанию цервикального канала:

1. Наличие в цитологическом препарате признаков CIN 3 или рака шейки матки при отсутствии патологических очагов на влажной порции шейки матки при кольпоскопии.

2. Наличие в цитологическом препарате признаков CIN 3 или рака шейки матки при неполной визуализации патологических очагов, частично уходящих в цервикальный канал при кольпоскопии (неудовлетворительная и/или неадекватная кольпоскопическая картина).

Рекомендации по ведению беременных с различными клиническими и субклиническими проявлениями ВПЧ-ассоциированной патологии нижнего генитального тракта представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Рекомендации по ведению беременных с различными формами ВПЧ-инфекции

Формы папилломавирусной инфекции				
Латентная форма	Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN)			Папилломы вульвы, влагалища, шейки матки
	CIN I	CIN II	CIN III	
Наблюдение во время беременности, контроль Ц и К 2 раза за период гестации (в I и III триместрах) Повторное обследование после родов	Выжидательная тактика с динамическим контролем Ц и К каждые 2 мес. При первичном обнаружении во время беременности, при наличии цервицита или кольпита — противовоспалительное лечение, лечение сопутствующих ИППП, нормализация микрофлоры влагалища, после этого — Ц и К контроль. При отрицательной динамике — консультация онкогинеколога. В случае подтверждения CIN1 повторное обследование и лечение после родов через 8–12 недель	Выжидательная тактика с динамическим контролем Ц и К каждые 2 мес. При первичном обнаружении во время беременности при наличии цервицита или кольпита — противовоспалительное лечение, лечение сопутствующих ИППП, нормализация микрофлоры влагалища, после этого — Ц и К контроль. При отрицательной динамике — биопсия шейки матки с Г, консультация онкогинеколога. В случае подтверждения CIN2 дообследование и лечение после родов через 8–12 недель	Гистологическая верификация обязательна, консультация онкогинеколога. Динамический контроль Ц и К один раз в 1 мес. Лечение через 8–12 недель после родов	Обследование шейки матки на наличие дисплазии с использованием Ц, К. Г — по показаниям. Лечение: 1. Хирургическое иссечение, физическая или химическая деструкция папиллом. 2. Иммунокорригирующая терапия с применением интерферонов. Проводится со второго триместра с использованием вагинальных и/или ректальных суппозиторий

Примечание — К — кольпоскопическое исследование; Ц — цитологическое исследование; Г — гистологическое исследование.

III этап — роды и послеродовый период

Научно доказано, что папилломавирусная инфекция может передаваться детям от ВПЧ-позитивных матерей во время беременности и родов. К факторам высокого риска инфицирования детей относятся:

1. Роды через естественные родовые пути.

2. Наличие нескольких генотипов вируса папилломы человека в генитальном тракте беременной.

3. Высокая вирусная нагрузка в половых путях матери (более 4,48 Ig г.э. на 100000 клеток, если женщина родоразрешается через естественные родовые пути; более 4,84 Ig г.э. на 100000 клеток — независимо от метода родоразрешения).

Рекомендации по профилактике перинатальной передачи папилломавирусной инфекции

1. Наиболее оптимальные меры профилактики трансмиссии ВПЧ от матери к ребенку — обследование и лечение папилломавирусной инфекции у женщин до наступления гестации согласно рекомендациям по ведению пациенток при планировании беременности (I этап).

2. Учитывая возможное негативное влияние на течение беременности и плод, невысокую эффективность препаратов, допущенных для беременных, в отношении полной элиминации вируса, консервативное лечение ВПЧ-инфицированных проводится только при наличии клинических проявлений (папиллом вульвы, влагалища, шейки матки). Проводится местная иммунокорректирующая терапия с применением интерферонов (вагинальные и/или ректальные суппозитории) со II триместра беременности. Контроль лечения осуществляют через 1–1,5 мес. после окончания терапии методом ПЦР.

3. Кесарево сечение у женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией (даже при условии наличия ее клинических и субклинических проявлений) только с целью профилактики передачи вируса ребенку не является целесообразным, учитывая дополнительный риск для матери и плода и неполный протективный эффект.

Исключением могут быть следующие ситуации:

- распространенный папилломатоз шейки матки, влагалища и наружных половых путей, который при прохождении плода по родовым путям может резко увеличить риск травматизации пораженной области с неблагоприятным прогнозом для заживления и дополнительного обсеменения вирусами;

- у пациентки верифицирован рак шейки матки, начиная с IA1 стадии по классификации TNM.

4. Оптимальным методом профилактики развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний у инфицированных во время беременности и родов детей служит диагностика бессимптомного вирусоносительства в верхних дыхательных путях (ВДП) в течение первого года жизни. При выявлении вируса показана консервативная элиминационная терапия для предотвращения развития заболевания. Обследование в течение первого года жизни необходимо всем детям ВПЧ-инфицированных женщин, даже не входящим в группу высокого риска перинатального инфицирования. Это обусловлено тем, что не исключена передача вируса от матери и других членов семьи контактно-бытовым путем (таблица 3).

Таблица 3 — Обследование на наличие ВПЧ в верхних дыхательных путях детей, рожденных от матерей с генитальной папилломавирусной инфекцией

Этап	I	II	III
Цель	Определение факта передачи вируса во время беременности и родов	Определение персистенции вируса в течение 6 мес. либо его элиминации	Определение персистенции вируса в течение 12 мес. либо его элиминации
Материал для исследования	Аспират из ВДП, взятый с помощью одноразового аспирационного катетера и вакуумного отсоса и помещенный в эппендорф с транспортной средой	Соскоб из ротоглотки и миндалин, взятый с помощью одноразовой ложечки Фолькмана и помещенный в эппендорф с транспортной средой	Соскоб из ротоглотки и миндалин, взятый с помощью одноразовой ложечки Фолькмана, и помещенный в эппендорф с транспортной средой
Метод исследования	ПЦР	ПЦР	ПЦР
Предмет исследования	ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска	ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска	ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска
Сроки забора материала (возраст ребенка)	1 сут жизни (предпочтительнее сразу после рождения)	6 мес.	12 мес.
Дополнительные обследования, консультации специалистов	-	Осмотр оториноларинголога. При наличии жалоб на стойкую охриплость голоса, затруднение дыхания — ларингоскопия, при визуализации папиллом — комплексная элиминационная терапия (хирургическое удаление папиллом и препараты интерферона).	При наличии персистенции вируса в течение 6–12 мес. — осмотр оториноларинголога. При отсутствии жалоб и клинических проявлений — элиминационная терапия препаратами интерферона, повторное обследование на ВПЧ через 1–1,5 мес. после окончания лечения, наблюдение оториноларинголога. При наличии жалоб на стойкую охриплость голоса, затруднение дыхания — ларингоскопия, при визуализации папиллом — комплексная элиминационная терапия (хирургическое удаление папиллом и препараты интерферона)

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При правильном учете клинической формы, стадии заболевания, показаний и техники проведения диагностических процедур противопоказаний к применению препаратов и вакцин ошибок и осложнений не отмечено.