



**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

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

Показания к применению:

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

Противопоказания к применению:

Противопоказаний к применению нет.

Перечень необходимого оборудования, реактивов, препаратов, изделий медицинской техники:

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

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ

1 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 проведении вакцинации, которая включает три этапа в течение 6 месяцев, пациентке назначается контрацепция, так как для полноценной защиты от вирусов необходим полный курс профилактических прививок. Независимо от проведенной 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 необходимо произвести дополнительные методы исследования, такие как цитологический метод и расширенная кольпоскопия (с использованием теста с 3% уксусной кислотой). При подозрении на дисплазию средней или тяжелой степени, рак шейки матки (по результатам цитологического и кольпоскопического методов) следует выполнить биопсию шейки матки и/или соскоб из цервикального канала под контролем кольпоскопического исследования, в случае верификации CIN 3 и более тяжелой патологии шейки матки - направить на консультацию к онкогинекологу. Дополнительно провести исследование на степень чистоты влагалища, мазок на флору из цервикального канала и уретры, а также ПЦР-тест на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП).

При планировании беременности все формы генитальной папилломавирусной инфекции (в том числе и латентную), целесообразно пролечить до наступления беременности с целью профилактики развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний на фоне гестации и перинатальной передачи вируса от матери к ребенку. Контроль лечения проводить через 1-1,5 месяцев 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 беременности ей необходимо провести следующие исследования:

1. Цитологическое исследование мазка из шейки матки (согласно клиническим протоколам, приказ МЗ РБ от № 1182 от 09.10. 2012 года).

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 на вирус папилломы человека следует провести расширенную кольпоскопию (с использованием теста с 3% уксусной кислотой) даже при отсутствии эктопии цилиндрического эпителия шейки матки 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 на инвазию (табл. 1)

Таблица 1

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

Аномальные кольпоскопические картины		
Степень II (выраженное поражение)	<ul style="list-style-type: none">• Плотный ацетобелый эпителий с чёткими 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 на инвазию	<ul style="list-style-type: none">• Атипические сосуды• Дополнительные признаки: "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 женщин с различными клиническими и субклиническими проявлениями ВПЧ-ассоциированной патологии нижнего генитального тракта представлены в таблице 2.

**Рекомендации по ведению беременных женщин
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	
1	2	3	4	5
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 месяца. При первичном обнаружении во время беременности, при наличии цервицита или кольпита - проведение противовоспалительного лечения, лечение сопутствующих ИППП, нормализации 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 месяца. При первичном обнаружении во время беременности при наличии цервицита или кольпита - проведение противовоспалительного лечения, лечение сопутствующих ИППП, нормализации микрофлоры влагалища, после этого – Ц и К контроль. При отрицательной динамике – проведение биопсии 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 месяц. 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. Иммунокорректирующая терапия с применением интерферонов. Проводится со второго триместра с использованием вагинальных и/или ректальных суппозиторий.

Примечания:

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 lg г.э. на 100000 клеток, если женщина родоразрешается через естественные родовые пути, более 4,84 lg г.э. на 100000 клеток - независимо от метода родоразрешения).

Рекомендации по профилактике перинатальной передачи папилломавирусной инфекции:

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

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

3. Проведение операции кесарева сечения 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 дополнительные риски для матери и плода и неполный протективный эффект.

Исключением может быть ситуации, когда:

- распространенный папилломатоз шейки матки, влагалища и наружных половых путей, наличие которого 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 будет диагностика бессимптомного вирусоносительства в верхних дыхательных путях (ВДП) в течение первого года жизни и, при выявлении вируса, консервативная элиминационная терапия до развития заболевания. Обследование в течение первого года жизни необходимо проводить 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 (табл. 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 месяцев либо его элиминации	Определение персистенции вируса в течение 12 месяцев 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

Этап	I	II	III
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 сутки жизни (предпочтительнее сразу после рождения)	6 месяцев	12 месяцев
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 месяцев – осмотр оториноларинголога. При отсутствии жалоб и клинических проявлений – элиминационная терапия препаратами интерферона, повторное обследование на ВПЧ через 1-1,5 месяца 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, выявлении показаний и техники проведения диагностических процедур, противопоказаний к применению препаратов и вакцин метод не дает ошибок и осложнений.

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ «ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ»

Профилактика акушерских и перинатальных осложнений, причинно связанных с вирусной и бактериальной инфекциями, является одной из важных проблем современной медицины. Учитывая широкое распространение папилломавирусной инфекции (от 75 до 80% мужчин и женщин на протяжении своей жизни однажды будут инфицированы данной инфекцией) и ее высокую контагиозность (заражение при однократном половом контакте происходит приблизительно в 60% случаев), в последние годы наблюдается рост инфицированности женщин репродуктивного возраста, в том числе и беременных женщин [1].

Данные о частоте инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ) у беременных женщин в целом (разными его генотипами) весьма разноречивы - от 5,4% до 68,8% [13,14,15,16], в среднем составляет 30-65%; кроме этого отмечается более высокая инфицированность беременных женщин по сравнению с небеременными [5, 6].

Опубликованные в 2005 году данные мета-анализа 9 крупных исследований, включивших более 2 тысяч беременных женщин и новорожденных, продемонстрировали возможность вертикальной трансмиссии вируса в процессе родового акта, активно изучается вероятность трансплацентарного пути передачи вируса от матери к плоду [10,11,12].

Кроме половых путей традиционными органами-мишенями для ВПЧ являются также слизистые верхних дыхательных путей, ротовой полости и пищевода, что обуславливает возможность инфицирования этих органов у детей во время родов. Персистенция папилломавирусной инфекции в течение нескольких лет в клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей ребенка может явиться причиной папилломатоза гортани или респираторного папилломатоза (РП) [5, 6, 8, 9]. По данным M.Silverberg, наличие генитальных кондилом у женщины во время беременности повышает риск развития РП у ребенка в 200 раз. В исследованиях, посвященных этиолопатогенезу респираторного папилломатоза, наиболее часто этиологическая роль

присваивается низкоонкогенным 6, 11 генотипам и высокоонкогенным 16, 18, 31, 33, однако участие других генотипов вируса не исключается и находится в процессе изучения [7]. Проблема респираторного папилломатоза у детей остается одной из самых актуальных в современной детской оториноларингологии. Поражая гортань, опухоль приводит к сужению ее просвета, нарушению голосообразовательной и в последующем - дыхательной функции органа, что имеет жизненно важное значение. Патологический процесс в детском возрасте носит активный характер, для него характерны распространенность и частое рецидивирование, в связи с чем, дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам с целью удаления папиллом. В свою очередь это может приводить к дальнейшему распространению папилломатозного роста, развитию рубцовых осложнений, необходимости трахеостомии [2, 3]. Более чем у 75% больных симптомы возникают до 5-летнего возраста, а пик заболеваемости приходится на детей первого (22,8%) и второго (23,6%) года жизни [4].

Целью нашей инструкции явилось разработка лечебно-диагностической тактики ведения беременных и рожениц с генитальной папилломавирусной инфекцией с целью снижения частоты развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний у беременных женщин и профилактики респираторного папилломатоза у рожденных ими детей.

Список литературы:

1. Center for Control Disease and Prevention (CDC) Human papillomavirus. In: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, et al, eds. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 10th rev. ed Washington, DC:Public Health Foundation. – 2008. - P. 283-294.
2. Винницкий, М.Е. Ультразвуковая дезинтеграция папиллом гортани у детей / М.Е. Винницкий, В.Н. Селин, М.А. Шустер, Л.А. Феркельман. // Вестн. оториноларингол. – 1989. - № 2. - С. 47-51.
3. Зенгер, В.Г. Современное состояние проблемы лечения детей с респираторным папилломатозом / В.Г. Зенгер, З.М. Ашуров // Вестн. оториноларингол. – 2000. - № 4. - С. 17-21.

4. Солдатский, Ю.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз: современное состояние проблемы /Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е., Стрыгина Ю.В. // Вестн. оториноларингол. – 2009. - № 4. – С. 66-71.
5. Макацария, А.Д. Беременность, роды и послеродовый период у больных с вирусной инфекцией / А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина. - Москва, 2005. - С. 63-64.
6. Долгушина, Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария. - Москва, 2004. - С. 44-45.
7. Kwang, Moon Kim. Effect of human papilloma virus expression on clinical course of laryngeal papilloma / Moon Kim Kwang, Hoon Cho Nam [et al.] // Acta Oto-Laryngologica. - 2008. - Vol. 128, № 10. - P. 1138-1144.
8. Bingham, E.A. Significance of anogenital warts in children / E.A. Bingham // Br. J. Hosp. Med. – 1994. Vol. 52. P. 469 - 472.
9. Bomholt, A. Juvenill laryngeal papillomatosis. An epidemiological Studi from the Copenhagen region / A. Bomholt // Acta Otolaryngol. – 1988. - Vol. 1 – 5, № 3. - P. 367-371.
10. Syrjanen, S. Human papillomavirus infection in children: the potential' role of maternal transmission / S. Syrjanen, M. Puranen // Crit. Rev. Oral Biol. Med. - 2000.-Vol. 11, № 2. - P. 259-274.
11. Smith, E.M. Perinatal transmission and maternal risk of human papillomavirus infection / E.M. Smith, S.R. Johnson, T. Cripe [et al.] // Cancer Detect. Prev. – 1995. – Vol. 19. - P. 196-205.
12. Eppel, W. Human Papillomavirus in the cervix and placenta / W. Eppel, C. Worda, P. Frigo [et al.] // J. Obstetrics Gynecology. - 2000. - Vol. 96, № 3. - P. 337-341.
13. Arena, S. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution / S. Arena, M. Marconi, M. Ubertosi [et al.] // J. Minerva Gynecol.-2002. - Vol. 54, № 3.-P. 225-237.

14. Tenti, P. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infection / P. Tenti // *Obstetrics Gynecology*. - 1999. - Vol. 93 - P. 475-479.
15. Wang, X. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus / X. Wang, Q. Zhu, H. Rao // *J. China Medicine*. -1998. - Vol. 111. - P.726-727.
16. Cason, J. Transmission of cervical cancer-associated human papillomavirus from mother to child / J. Cason, Jm. Best // *J. Intervirology*. - 1998. - Vol. 41., № 4. - P. 213-218.