

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

2012 г.

Регистрационный № 010-0112

ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫМИ И СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

Инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

д-р мед. наук, проф. Е. И. Барановская, М. А. Кустова, д-р мед. наук,
проф. С. В. Жаворонок, канд. мед. наук О. А. Теслова, канд. мед. наук
Е. В. Воропаев

Минск 2012

Инструкция предназначена для врачей женских консультаций, осуществляющих диспансерное наблюдение за беременными на всех уровнях оказания медицинской помощи. Применение данной инструкции в организации обследования беременных с патологией шейки матки оптимизирует диагностику папилломавирусной инфекции с дифференцированным выявлением высокоонкогенного генотипа вируса папилломы человека (ВПЧ), что позволит эффективно проводить раннюю диагностику и профилактику предрака и рака шейки матки с минимальными экономическими затратами.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Беременные женщины, состоящие на диспансерном учете по беременности.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ

1. Типовой оснащенный гинекологический кабинет.
2. Цитощетки.
3. Ложечки Фолькмана.
4. Предметные стекла.
5. Кольпоскоп.
6. 3%-ный раствор уксусной кислоты.
7. Раствор Люголя.
8. Микропробирки «Эппендорф».

ПЕРЕЧЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Клиническое обследование согласно протоколам.
2. Диагностика патологии шейки матки и наружных половых органов:
 - кольпоскопия;
 - цитологическое исследование соскоба эндо- и экзоцервикса.

МЕТОДИКА ЗАБОРА БИОМАТЕРИАЛА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Для бактериологического исследования берут соскобы эпителиальных клеток из цервикального канала и уретры, содержимое заднего свода влагалища, помещают в стерильную пробирку, доставляют в бактериологическую лабораторию в максимально короткие сроки с соблюдением правил транспортировки для последующего посева на питательную среду, идентификации микроорганизмов и подсчета колониеобразующих единиц (КОЕ/мл).

2. Для цитологического исследования цитощеткой берут соскоб поверхностного слоя эпителия с трех участков: 1) экзоцервикса; 2) границы многослойного плоского эпителия и цилиндрического эпителия цервикального канала; 3) нижней трети эндоцервикса. Материал наносят тонким слоем на сухое, обезжиренное предметное стекло, подсушивают на воздухе, доставляют в лабораторию.

3. Биопсия осуществляется под контролем кольпоскопа из наиболее измененного участка; участок ткани должен включать поверхностный эпителий и подлежащую строму с захватом участка визуально нормальной ткани.

4. Для выделения и идентификации ДНК микроорганизмов методом ПЦР перед взятием материала из урогенитального тракта необходимо влагалище просушить тампоном для удаления слизи, воспалительного экссудата, крови. Урогенитальным зондом соскоблить поверхностный эпителий влагалищной части шейки матки, области зоны трансформации, цервикального канала. Дистальный конец зонда с полученным клеточным материалом опускают в пробирку «Эппендорф» с транспортной средой, обмывают его и оставляют в пробирке. Доставляют в ПЦР-лабораторию в максимально короткие сроки с соблюдением правил транспортировки биоматериалов.

ОПИСАНИЕ АЛГОРИТМА ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ

1-й этап — выявление факторов риска развития предрака и рака шейки матки. Проводится согласно клиническим протоколам при пер-

вичной явке для постановки на диспансерный учет по беременности и включает:

- 1) ВПЧ-инфекцию в анамнезе;
- 2) заболевания шейки матки в анамнезе или в настоящее время;
- 3) 3 и более аборта;
- 4) травму шейки матки в родах;
- 5) начало половой жизни в возрасте до 17 лет;
- 6) промискуитет (более 6 половых партнеров в течение жизни);
- 7) курение;
- 8) ВИЧ-инфекцию.

2-й этап — углубленное обследование шейки матки, включает расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование, после чего при наличии показаний выполняют биопсию.

Особенности кольпоскопической картины у беременных обусловлены гормональными влияниями на эпителий (гиперплазия, накопление гликогена, васкуляризация):

– ***В норме*** при беременности эктоцервикс цианотичен в связи с полнокровием субэпителиальных сосудов, особенно выраженным во второй половине беременности, шейка матки может иметь мраморный рисунок. Многослойный плоский эпителий утолщенный, рыхлый. Эктопия призматического эпителия с отеком и выраженной васкуляризацией может быть кольпоскопически схожей с малигнизацией. Дифференцированная диагностика при пробе с 3%-ным раствором уксусной кислоты.

– ***Децидуоз*** шейки матки обусловлен влиянием гормонов, может быть вариантом нормы, но чаще встречается при фоновых состояниях (псевдоэрозия, полип, эктропион). Кольпоскопически визуализируется белесоватое экзофитное разрастание (одно или несколько), возвышающееся над слизистой оболочкой с ровной или мелкодольчатой поверхностью, при пробе Шиллера окрашивается ровно в коричневый цвет. Возможен децидуоз в виде полипа, исходящего из цервикального канала. В течение беременности децидуоз разрастается, показано динамическое выполнение кольпоскопии, цитологического исследования, в сомнитель-

ных случаях выполняют биопсию. Дифференцированная диагностика с экзофитной формой рака.

— *Псевдоэрозия шейки матки* у беременных кольпоскопически имеет отчетные ярко-красные сосочки, иногда принимающие полиповидную форму. Сосудистые петли в сосочках удлинняются, извилистые, сосуды четкие. Доброкачественная зона трансформации приобретает вид, подобный картине малигнизации — увеличиваются размеры желез с обильным образованием слизи, вокруг них белые ободки. При образовании ретенционных кист и на фоне светлых пятен метаплазированного эпителия видны деформированные сосуды. При пробе Шиллера как при псевдоэрозии, так и при дисплазии шейки матки из-за неравномерного скопления гликогена может быть разная интенсивность окраски эпителия — «пятнистость». В дифференцированной диагностике при пробе с уксусной кислотой в норме — выраженный сосудосуживающий эффект, при дисплазии или раке он отсутствует.

— *Папилломы* — очаговые разрастания многослойного плоского эпителия с ороговением, относятся к дискератозам. По внешнему виду подозрительны на экзофитную форму рака. При осмотре папилломы выглядят бородавчатыми разрастаниями в форме розеток, розового или белесоватого цвета, четко отграничены от окружающей ткани, имеют или широкое основание, или тонкую ножку. При кольпоскопии видно, что папиллома состоит из отдельных сосочков, в которых имеются сосудистые петли — красные выпуклые сосуды в виде почки, располагающиеся равномерно с повторяющимся рисунком на поверхности папилломы. При этом отсутствует спутанность и хаотичность расположения сосудов, характерная для рака. При ороговении папиллома приобретает белесый цвет, из-за рогового слоя сосудистый рисунок виден не четко. При нанесении на папилломы 3%-ного раствора уксусной кислоты сосуды резко сокращаются. Раствором Люголя папилломы не окрашиваются. Папилломы иногда без ножки или основания, имеют погружной рост, на фоне которого развивается высокодифференцированный плоскоклеточный рак.

— *Дисплазия шейки матки* (предраковое заболевание) — усиленная пролиферация базального, парабазального и промежуточного слоев с ати-

пизмом клеток, нарушением слоистости, без вовлечения в патологический процесс поверхностного слоя многослойного эпителия. Дисплазия может быть выявлена на визуально неизменной шейке матки, но чаще сочетается с фоновыми заболеваниями или раком шейки матки. Кольпоскопически атипический эпителий характеризуется нарушением гликогенобразования и дискератозом, поэтому при осмотре определяется характерная для дисплазии атипическая зона превращения, включающая различные сочетания картин атипического эпителия — лейкоплакия, основа лейкоплакии, образование полей, немые йоднегативные участки, ороговение желез. При ороговении желез видны ободки ороговения вокруг устья выводного протока железы в виде узкого или широкого беловатого цвета с четкими или нечеткими контурами. Признаками злокачественного процесса могут быть широкое четко приподнятое кольцо белесого цвета, белые диски или вокруг устья железы не приподнятая стекловидная зона беловато-серого или желтовато-коричневого цвета. Атипическая зона превращения наблюдается не только при дисплазии, но и при внутриэпителиальной карциноме и инвазивном раке.

Поля дисплазии во время беременности — поля метаплазии призматического эпителия на фоне зоны незаконченной трансформации или на границе призматического и многослойного плоского эпителия. Отмечается полиморфизм образований и разный уровень их расположения по отношению к соседнему полю и окружающему эпителию.

– **Подозрение на малигнизацию:** зоны атипической трансформации, полиморфные поля, полиморфная папиллярная зона, пролиферирующая лейкоплакия с отрицательной пробой Шиллера. Возможны йоднегативные участки без кольпоскопических признаков патологии. При отсутствии малигнизации атипичный сосудистый рисунок не концентрируется на одном участке, а распределяется по поверхности, имеется отчетливая реакция сосудов на уксусную кислоту.

– **Рак шейки матки** у женщин репродуктивного возраста развивается на фоне длительной патологической пролиферации эпителия и метаплазии, появлении атипической зоны превращения и атипичии сосудов. Кольпоскопически внутриэпителиальная карцинома, микрокарцинома ха-

рактеризуется атипией сосудов наличием активно пролиферирующего атипического эпителия – папиллярная основа лейкоплакии, выпуклые поля, атипическая зона превращения. Сосуды расположены хаотично, в виде шпилек, расширенные, короткие, резко «обрубленные» на фоне патологического эпителия. При обработке 3%-ным раствором уксусной кислоты сосуды не сокращаются, легко травмируются и кровоточат.

– **Явные кольпоскопические признаки рака** появляются при запущенных формах — экзофитные разрастания, кратерообразные изъязвления при гипертрофированной или деформированной шейке матки, атипичная васкуляризация.

Критерии оценки цитологического исследования поверхностного слоя эпителия шейки матки для последующего принятия решения о ведении беременной:

– Нормальная цитологическая картина. Показано обследование беременной согласно клиническим протоколам.

– Койлоцитоз — диагностический критерий ПВИ. Койлоцит представляет собой оксифильно окрашенную клетку эпителия с ясно выраженной перинуклеарной зоной просветления и многочисленными копиями ВПЧ и вакуолями в цитоплазме, по периферии которой концентрируются цитоплазматические фибриллы.

– Воспаление. Показано обследование на урогенитальные инфекции, в том числе, передаваемые половым путем: бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, генитальный микоплазмоз, хламидийная инфекция, герпесвирусная инфекция. После верификации возбудителя назначают лечение заболевания с последующим контролем излеченности и повторным цитологическим исследованием.

– Дисплазия. При кольпоскопических признаках злокачественного процесса показана биопсия. Выполняется ПЦР-диагностика ВПЧ-инфекции с определением генотипа вируса папилломы человека (см. алгоритм).

– Рак, аденокарцинома. Беременную следует направить на консультацию онкогинеколога для верификации диагноза с последующим совме-

ственным принятием решения о сохранении беременности согласно перечню медицинских показаний для прерывания беременности.

3-й этап — дифференцированный подход к ПЦР-диагностике папилломавирусной инфекции с идентификацией генотипа ВПЧ на фоне патологии шейки матки:

- При дисплазии шейки матки или доброкачественной (фоновой) патологии в сочетании с факторами риска развития рака шейки матки показано определение ВПЧ 16\18, 35\45, 31\33 субтипов.

- При дисплазии шейки матки или доброкачественной (фоновой) патологии в сочетании с генитальным папилломатозом показано определение ВПЧ 16\18, 35\45, 31\33, 6\11 субтипов.

- При генитальном папилломатозе показано определение ВПЧ 16\18, 35\45, 6\11 субтипов.

При отсутствии ДНК ВПЧ и сохранении фоновой патологии или предрака проводится кольпоскопия, прицельное цитологическое исследование в 27–28 недель беременности и через 6–8 недель после родов. При положительном результате ПЦР (получена ДНК ВПЧ) в ранние сроки беременности следует дифференцировать транзитное носительство ВПЧ и персистенцию ВПЧ, для этого повторно выполняют ПЦР-диагностику в сроке 27–28 недель беременности. При транзитном носительстве с последующей элиминацией вируса возможна вакцинация после родов для профилактики ПВИ.

4-й этап — контроль после родов. Проводится через 42 дня после родов в зависимости от наличия патологии шейки матки и наружных половых органов, присутствия ВПЧ в генитальном тракте со взятием материала и спектром исследований аналогично проведенному при беременности. Обследование проводить на те же инфекции, на которые было проведено во время беременности у данной пациентки. При персистенции ВПЧ показана элиминирующая терапия и лечение фоновых заболеваний и предрака. При отсутствии ВПЧ — лечение патологии половых органов и принятие решения о вакцинации против ПВИ.

ПРОФИЛАКТИКА ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Отрицательный результат определения ДНК в соскобе поверхностного слоя эпителия шейки матки может быть получен при отсутствии клеток эпителия во взятом для исследования материале или не соблюдении условий хранения и транспортировки материала. Для избежания ошибок необходимо придерживаться правил забора и транспортировки материала.

2. Цитологическое исследование может не выявить имеющиеся атипические клетки, если в мазке преобладает бактериальная флора, а клеток плоского эпителия нет. В связи с этим важно на этапе первичного обследования беременных проводить бактериоскопическое исследование влагалищных мазков, санировать влагалище, а затем повторять цитологическое исследование.

3. Диагностику инфекций, передаваемых половым путем, следует проводить двумя лабораторными методами, отдавая предпочтение ПЦР-диагностике.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказаний для использования метода не установлено.

Подписано в печать 04.04.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 0,7. Уч.-изд. л. 0,45. Тираж 50 экз. Заказ 209.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

