

Status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#2 [86] 05 / 2022 / StatusPraesens



COVID-19

EMBARGO

тема

№

НОВАЯ
нормальность

SANCTIONS

Дефекты маршрутизации, перегоспитализации и кадровый дефицит — можно ли объяснить рост показателя материнской смертности только организационными причинами? • Постковидный синдром (long COVID): последствия пандемии с нами надолго • Новый гайдлайн ESHRE по эндометриозу: что изменилось? • Выворот матки: клинический случай и срез знаний акушеров-гинекологов. Ответы парадоксальны, а локальные протоколы отсутствуют



Дорогие коллеги!

Репродуктивное здоровье населения без преувеличения можно назвать одним из ключевых **факторов национальной безопасности**. В нашей стране сформировались **реальные предпосылки** для депопуляции за счёт возросших показателей смертности, снижения рождаемости, увеличения гибели беременных и родильниц. При этом последнее обусловлено **многими причинами**, и в том числе всё той же коронавирусной инфекцией.

Акушерскому сообществу крайне важно разобраться, почему мы до сих пор проигрываем в борьбе с этим коварным врагом. Коронавирус **оставляет «длительный след»** в организме переболевших, особенно затрагивая иммунную систему, что провоцирует активацию латентных инфекций.

Изменившаяся в последние десятилетия парадигма репродуктивного поведения обусловила смену приоритетов и **отсроченное материнство**. В связи с этим мы наблюдаем чрезвычайно **тревожную тенденцию** — рост гинекологических заболеваний. Среди них наружный генитальный эндометриоз, аномальные маточные кровотечения, опухоли репродуктивных органов.

Задача акушера-гинеколога — **сохранить** репродуктивный потенциал, действуя в соответствии с **принципами доказательной медицины**. При ведении пациенток следует опираться на современные клинические рекомендации. Не менее важно реализовать стратегию профессионального **междисциплинарного взаимодействия**.

Несмотря на колоссальный **прогресс** медицины, нас продолжают волновать проблемы времён «классического акушерства»: аномалии родовой деятельности, акушерские кровотечения, предлежание плаценты.

Хочу пожелать всем читателям журнала StatusPraesens новых **достижений**, радости от работы, профессиональных побед, **мира и благополучия!**

Директор Уральского НИИ охраны материнства
и младенчества, докт. мед. наук, проф. **Г.Б. Мальгина**

Status

гинекология акушерство

2 [86] 05 / 2022 / StatusPraesens

научно-практический журнал для акушеров-гинекологов
и специалистов акушерско-гинекологической службы

Официальное печатное издание Междисциплинарной
ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС)



Главный редактор: засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. Виктор Евсеевич Рагзинский

Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал (vit@liu.ru)

Директор по развитию: Александр Васильевич Иванов

Редакционный директор: канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская

Аппарат ответственного секретаря редакции: Ольга Викторовна Еремеева, Алена Сергеевна Митина

Научные эксперты: канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская, канд. мед. наук Сергей Александрович Князев, канд. мед. наук Сергей Александрович Дьяконов

Медицинские и литературные редакторы: Ольга Быкова, Ольга Раевская, Мила Мартынова, Сергей Дьяконов, Дарья Яцышина, Виктория Москвичёва

Препресс-директор: Нелли Демкова

Художественный директор: Лина Тавдумадзе

Арт-директор: Латип Латипов

Руководитель группы вёрстки: Юлия Скучоткина

Выпускающий редактор: Денис Мурских

Инфографика и дизайн: Ирина Климова, Юлия Крестьянинова, Елена Шibaева

Корректоры: Елена Сосегова, Эльнара Фридовская

Руководитель отдела взаимодействия с индустрией: Юлия Серёгина (ys@praesens.ru)

Руководитель отдела продвижения издательских проектов: Ирина Громова (ig@praesens.ru)

Учредитель журнала ООО «Статус презенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус презенс» / Издатель журнала: журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус презенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, подъезд 0, этаж 3) / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 6000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 20 мая 2022 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 107. Интернет-представительство: praesens.ru. E-mail: info@praesens.ru. Отпечатано в ООО ПО «Периодика», 105005, г. Москва, ул. Бауманская, д. 43/1, пом. III, комн. 6., www.periodika-printshop.ru. Заказ №27282 / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании (ссылка на журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак») обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Обложка: Лина Тавдумадзе. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: iStock, «Лори» и элементы оформления со стока Freerik.

© ООО «Статус презенс»

© ООО «Медиабюро Статус презенс»

© Оригинальная идея проекта: Рагзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г., 2007

raesen

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Рагзинский Виктор Евсеевич

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян Лейла Владимировна (Москва)
Апресян Сергей Владиславович (Москва)
Аксёненко Виктор Алексеевич (Ставрополь)
Артымук Наталья Владимировна (Кемерово)
Баранов Алексей Николаевич (Архангельск)
Башмакова Надежда Васильевна (Екатеринбург)
Белокриницкая Татьяна Евгеньевна (Чита)
Белоцерковцева Лариса Дмитриевна (Сургут)
Бреусенко Валентина Григорьевна (Москва)
Ванчикова Ольга Васильевна (Петропавловск-Камчатский)
Гагаев Челеби Гасанович (Москва)
Гаспаров Александр Сергеевич (Москва)
Гомберг Михаил Александрович (Москва)
Гончаревская Зоя Леонидовна (Москва)
Гус Александр Иосифович (Москва)
Гущин Александр Евгеньевич (Москва)
Жаркин Николай Александрович (Волгоград)
Зазерская Ирина Евгеньевна (С.-Петербург)
Занько Сергей Николаевич (Витебск, Беларусь)
Захарова Нина Ивановна (Московская обл.)
Иванов Игорь Исаакович (Симферополь)
Кира Евгений Фёдорович (Москва)
Коган Игорь Юрьевич (С.-Петербург)
Козлов Роман Сергеевич (Смоленск)
Конопляников Александр Георгиевич (Москва)
Костин Игорь Николаевич (Москва)
Краснопольский Владислав Иванович (Москва)
Крутова Виктория Александровна (Краснодар)
Кулавский Василий Агеевич (Уфа)
Курцер Марк Аркадьевич (Москва)
Кущенко Ирина Георгиевна (Томск)
Локшин Вячеслав Нотанович (Алматы, Казахстан)
Мальгина Галина Борисовна (Екатеринбург)
Мальцева Лариса Ивановна (Казань)

Манухин Игорь Борисович (Москва)
Маринкин Игорь Олегович (Новосибирск)
Михайлов Антон Валерьевич (С.-Петербург)
Михалёва Людмила Михайловна (Москва)
Оленев Антон Сергеевич (Москва)
Олина Анна Александровна (Москва)
Оразмурадов Агамурад Акмамедович (Москва)
Ордянец Ирина Михайловна (Москва)
Пасман Наталья Михайловна (Новосибирск)
Пашов Александр Иванович (Калининград)
Пенжоян Григорий Артёмович (Краснодар)
Пестрикова Татьяна Юрьевна (Хабаровск)
Петрухин Василий Алексеевич (Москва)
Посисеева Любовь Валентиновна (Москва)
Прилепская Вера Николаевна (Москва)
Ремнёва Ольга Васильевна (Барнаул)
Роговская Светлана Ивановна (Москва)
Рымашевский Александр Николаевич (Ростов-на-Дону)
Савельева Галина Михайловна (Москва)
Савичева Алевтина Михайловна (С.-Петербург)
Самойлова Алла Владимировна (Москва)
Сахаутдинова Индира Венеровна (Уфа)
Семятов Саид Дмитриевич (Москва)
Серова Ольга Фёдоровна (Московская обл.)
Сидорова Ираида Степановна (Москва)
Сичинава Лали Григорьевна (Москва)
Табакман Юрий Юрьевич (Москва)
Ткаченко Людмила Владимировна (Волгоград)
Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна (С.-Петербург)
Фаткуллин Ильдар Фаридович (Казань)
Филиппов Олег Семёнович (Москва)
Фукс Александр (Нью-Йорк, США)
Хамошина Марина Борисовна (Москва)
Цхай Виталий Борисович (Красноярск)
Шалина Раиса Ивановна (Москва)

status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

9

СЛОВО ГЛАВНОГО
РЕДАКТОРА

Мастера и мастерство импровизации

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский
о необходимости переосмысления рутинных задач и адаптации
к новым условиям

XXI век. Изменилась ментальность, а вместе с ней и репродуктивное поведение. Теперь, достигнув среднего возраста беременной 30 лет, а первородящей — 31 год, мы смело говорим об «издержках цивилизации», затронувших главную функцию женского организма — репродуктивную. Это следствие так называемых цивилизационных процессов. Сегодня пациентки совершенно по-другому, чем даже 20 лет назад, относятся к своему репродуктивному здоровью, в отличие от предыдущих десятилетий работы. Наше понимание «нормальности» не расширяется и не сужается, оно просто становится иным.

14

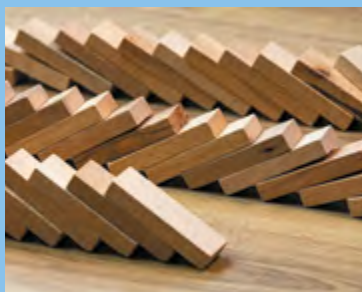
НОВОСТИ

19

МЕДПОЛИТ

Реперные точки

Материнская смертность в 2021 году: первичный анализ причин
Раевская О.А., Дьяконов С.А., Москвичёва В.С.



В 2021 году рост материнской смертности составил почти 250%. Кроме того, показатель вырос с июля по декабрь в 3,5 раза по сравнению с первым полугодием, и пандемические волны не позволяют объяснить этот скачок. Для анализа причин и обсуждения возможных вариантов действий целесообразно рассмотреть отдельно материнскую смертность, связанную и не связанную с инфицированием COVID-19. Делать какие-то глобальные выводы пока преждевременно — необходима долгая кропотливая аналитическая работа. И открытое обсуждение возможных причин роста показателя — важный этап.

25

ШКОЛА
ЮРИДИЧЕСКОЙ
САМООБОРОНЫ

Вирусная нагрузка

Интервью с главным внештатным специалистом по акушерству
и гинекологии Минздрава Республики Татарстан, канд. мед. наук
Татьяной Николаевной Шигабутдиновой

Иванов А.В.

С начала пандемии COVID-19 в нашей стране было сделано очень много как на федеральном, так и на региональном уровне — был скорректирован временный порядок работы медицинских организаций и издано несколько версий методических рекомендаций по лечению пациентов, в том числе в период беременности и родов. Эти меры улучшили ситуацию: в первой половине 2021 года в Республике Татарстан не было ни одного летального исхода у беременных и родильниц. Однако до сих пор мы знаем об этой болезни недостаточно, а её течение во время «третьей волны» изменилось.

Status Praesens

гинекология акушерства бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

31

VIA SCIENTIARUM

Долгоиграющие вирусы

Профилактика цервикального рака в постпандемический период

Роговская С.И., Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И.

Коронавирусная пандемия идёт на спад, однако её последствия ещё долго будут напоминать о себе. И уже сейчас можно сделать первые выводы. Дисфункция Т-клеточного звена иммунного ответа и «цитокиновый шторм» во время острого заболевания COVID-19 находят отражение в повреждении тканей и хроническом вялотекущем воспалении в период постковидного синдрома и могут способствовать возникновению и рецидивированию онкозаболеваний.

36



Когда ещё не поздно

Стрессовое недержание мочи лёгкой степени — что предпринять?

Русина Е.И., Жевлакова М.М.

Даже лёгкая степень недержания мочи негативно влияет на качество жизни женщин, однако они по разным причинам долго не обращаются к врачу. Без своевременного лечения степень тяжести состояния активно нарастает: частота проявлений и объём непроизвольно выделенной мочи увеличиваются. Какие методы лечения можно рекомендовать пациенткам?

47

ЛЕХТ-ПРОСВЕТ

В эпицентре событий

АМК: ведём пациенток по клиническим рекомендациям (по материалам выступления канд. мед. наук В.Н. Касян)

Мартынова М.А.

С жалобами на аномальные маточные кровотечения к акушеру-гинекологу приходят около 30% пациенток репродуктивного возраста и до 70% — в перименопаузе. Каждый такой эпизод должен насторожить доктора, поскольку может быть следствием гиперпластических процессов эндометрия, миомы матки и приводить к железодефицитной анемии из-за обильной кровопотери. Такая ситуация обязывает врача начать тщательный диагностический поиск.

52



Осколки ДНК на скрининговом экране

Неинвазивный пренатальный скрининг: генетики — акушерам-гинекологам

Двойнова Н.М., Вашукова Е.С., Глотов А.С., Тарасенко О.А.

Со времён «слепого» амниоцентеза выявление хромосомных нарушений плода прошло долгий путь к минимальной инвазивности. УЗИ и анализ крови на релевантные белки стали опорой пренатальной диагностики, а в XXI веке был разработан неинвазивный пренатальный скрининг, основанный на использовании свойств программируемой клеточной гибели I типа — апоптоза.

61 РОДЗАЛ



В поисках идеального протокола

Индукция родов: устоявшиеся представления и новые перспективы
Фаткуллин И.Ф., Фаткулина Л.С.

В современной акушерской практике индукция родов — едва ли не самое распространённое пособие: 24,5% всех родов в США и до 33% в Европе происходят на фоне применения стимулирующих вмешательств. Нельзя сказать, что эта процедура избежала споров и дискуссий специалистов. Однако общепризнано, что в ситуации, когда результат применения индукции родов для матери и плода будет выше, чем неоднозначность выжидательной позиции, а также когда вагинальное родоразрешение имеет обоснованные преимущества перед оперативным вмешательством, индукция родов имеет место быть.

67 КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

Установить обновление?

Аналитическое сравнение российских клинических рекомендаций и европейского гайдлайна по эндометриозу
Олина А.А., Раевская О.А., Москвичёва В.С.

В феврале 2022 года экспертная группа Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии представила актуализированное руководство по эндометриозу взамен предыдущей версии 2013 года. В нашей стране предусмотрено регулярное обновление клинических рекомендаций. Аналитическое сравнение документа, размещённого Минздравом РФ в 2020 году, и ключевых положений актуального зарубежного гайдлайна позволит узнать о перспективных направлениях в области менеджмента пациенток с эндометриозом, которые, возможно, будут внедрены в отечественную практику.

77 CASUISTICA



Всё наизнанку

Выворот матки — проблема знаний и практических навыков акушеров-гинекологов
Цхай В.Б.

Выворот матки — послеродовое осложнение, частота которого, по некоторым данным, колеблется от 1:1700 до 1:20 000. Состояние нередко сопровождается послеродовым кровотечением и гиповолемическим шоком, что при неправильной тактике ведения может стать причиной гистерэктомии и даже смерти 15–41% пациенток. Это та самая ситуация, не терпящая промедления и требующая неотложной акушерской помощи: успешное лечение зависит от быстрого распознавания, интенсивной терапии и незамедлительной репозиции матки — ручным способом или путём хирургического вмешательства.

82 ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

мастера и мастерство импровизации

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский
о необходимости переосмысления рутинных задач и адаптации
К НОВЫМ УСЛОВИЯМ



Главный редактор
член-корр. РАН, проф. Виктор Радзинский

Позади два тяжелейших года пандемии. Улучшение **эпидемиологической ситуации** не может не радовать, как и наступление долгожданной весны. Однако вслед за этим мы столкнулись с новыми проблемами — **санкционными**. Разнообразные экономические ограничения в отношении нашей страны, к сожалению, затрагивают и здравоохранение. Произошедшие мировые изменения всё чаще стали называть **«новой нормальностью»**.

Термин не совсем удачный с точки зрения русского языка: может ли нормальность быть новой? Как и свежесть? Вспомним М.А. Булгакова: «Вторая свежесть — вот что вздор! Свежесть бывает только одна — первая, она же и последняя. А если осетрина второй свежести, то это означает, что она тухлая!».

Впервые термин появился во времена Великой депрессии в США и подразумевал **снижение предсказуемости**, рост неопределённости и нестабильности экономических агентов. Именно то, что мы наблюдаем и в наши дни. Те проблемы, с которыми мы впервые столкнулись, послужили поводом **многое переосмыслить** в нашей работе, увидеть слабые и сильные стороны. Уже сейчас нужно начинать подводить итоги: что мы сделали правильно, где недожали, чего не хватило. Настало время снять маски и признать: у нормальности могут быть варианты... Как мы адаптируемся к новым условиям?

Первая четверть XXI века. Изменилась ментальность, а вместе с ней и репродуктивное поведение. Теперь, достигнув среднего возраста беременной 30 лет, а первородящей — 31 год (2021), мы смело говорим об **«издержках цивилизации»**, затронувших самую главную функцию женского организма — репродуктивную. Это следствие пресловутых так называемых цивилизационных процессов; абсолютно правильный вердикт Комиссии по социальным и культурным проблемам глобализации при Президенте Российской Федерации, оглашённый в 2019 году: «Глобальная индустриализация, демократизация, деколонизация, современные транспортные средства, обилие и разнообразие коммуникаций, ценовая их доступность, скорость и универсальность распространения информации резко повысили интенсивность и объём взаимодействий, отменяя пространственные разграничения». Данность сегодняшнего дня — пациентки совершенно по-другому, чем даже 20 лет назад, относятся к своему

репродуктивному здоровью, в отличие от предыдущих десятилетий работы.

Смотрим на такой важнейший цивилизационный показатель, как **средняя продолжительность жизни** по миру, последний подсчёт 2019 год. Абсолютный лидер — Япония, затем Франция, как ни странно, не очень богатая страна; Германия — почти 82 года, США — 78 лет и Россия — 73,2 года. Мы полагали, что 2020 год выведет нас ближе к 74,5 года. Как видим, уже не получилось. Женщины во всех странах мира без исключения живут существенно дольше мужчин, в той же Японии — разница в 5,5 года. В сравнении женского и мужского организма это совершенно **закономерный биологический процесс**: женский организм более стеничен, адаптируем к происходящим изменениям, что и сказывается на средней продолжительности жизни.

Что же изменилось в нашей стране за последние почти 30 лет? И так стремительно продолжает меняться?

[Коронавирусная инфекция заставила быстро подстраиваться под новые условия, решать нестандартные задачи и учитывать непривычные обстоятельства. К слову, умение адаптироваться врачам необходимо всегда.]

Безусловно, коронавирусная инфекция, её влияние на репродуктивную систему и здоровье в целом (в том числе отдалённые последствия, набирающие всё большую актуальность) — далеко не единственная **нерешённая проблема** современного здравоохранения. Однако именно она заставила нас обратить внимание на необходимость быстро подстраиваться под новые условия, решать нестандартные задачи и учитывать непривычные обстоятельства. К слову, умение **адаптироваться** в кратчайшие сроки врачам было необходимо всегда.

В частности, те изменения, которые мы наблюдаем в репродуктивном поведении современных женщин, отразились на течении гестации. Большинство беременностей протекает физиологично, но что мы под этим понимаем? Можно ли считать, что отсутствие явных нарушений при обследовании в установленные сроки **гаран-**

тирует лёгкие роды без осложнений? К сожалению, нет. Именно поэтому наше понимание «нормальности» не расширяется и не сужается, оно просто становится **иным**.



Очевидно, что современному врачу нужно учиться смотреть в будущее, предвидеть проблемы условно здоровых женщин, чтобы не допустить **критических ситуаций**. Роды — совершенно естественный и физиологичный процесс — всё равно остаются «зоной повышенного риска». Пациентки продолжают сталкиваться с осложнениями, терять младенцев и умирать. Только **своевременно** оказанная квалифицированная и адекватная помощь может предотвратить негативный сценарий.

Казалось бы, современная медицина обладает **колоссальными** техническими возможностями, в нашем распоряжении препараты на любой вкус и цвет.

Почему бы не бросить всю артиллерию на спасение жизней? Всё не так просто... Как раз излишняя самоуверенность в доступных нам передовых методах способна сыграть злую шутку. **Акушерская и гинекологическая агрессия** в виде ненужных вмешательств, которых реально было избежать, полипрагмазия и назначение лекарственных средств, в том числе антибактериальных, в отсутствие показаний — вот что мы имеем на сегодняшний день.

Перед любым вмешательством следует каждый раз остановиться и ещё раз подумать: что оно даст мне и пациентке? Есть ли **альтернативные методы**, сопоставимые по эффективности, но ассоциированные с меньшими рисками? К сожалению, о таких простых шагах мы часто забываем. Нам кажется, что чем новее и дороже используемое лекарственное средство или диагностический аппарат, тем лучше. На практике гораздо важнее учесть все модаль-

ности и применить не «самое лучшее», а **«самое подходящее»** в конкретной клинической ситуации.

Так, при необходимости индукции родов и подготовки шейки матки допустимо использование как медикаментозных, так и механических методов. О преимуществах последних нередко, но очень напрасно забывают. В частности, введение катетера Фолея — **доступный** и **дешёвый** способ, полноценно заменяющий эффективный, но противопоказанный в ряде ситуаций мифепристон. Подробнее о рациональном использовании методов родовозбуждения читайте в статье «Индукция родов: устоявшиеся представления и новые перспективы».



Преэклампсия — одно из тех состояний, при которых индукция родов мифепристом невозможна. Именно с ней в 2021 году произошла катастрофическая и **неприемлемая** ситуация. Количество диагнозов сократилось в 3 раза, при этом смертность выросла двукратно! Такого не было с 1930-х годов. В рамках VII Общероссийского семинара **«Репродуктивный потенциал России: весенние контравверсии»**, который прошёл 17–19 марта 2022 года, теме материнской смертности были посвящены несколько отдельных заседаний, в рамках других секций многие спикеры также затрагивали эту проблему. Подробнее о самых ярких выступлениях и ключевых положениях по этому вопросу вы узнаете из публикации «Материнская смертность в 2021 году: первичный анализ причин».

Как бы ни была привлекательна идея списать всё на коронавирусную инфекцию, сделать этого не получится: погибали также и неинфицированные женщины, в том числе от **изолированной преэклампсии**. В картах можно было встретить заключения: «гипертензия беременных», «протеинурия беременных»... Что угодно вместо честно поставленной преэклампсии. В этой связи нельзя не упомянуть клинические рекомендации. Эти документы нужны, полезны, кроме того, они теперь просто **обязательны** к использованию в работе современного врача. Однако протокол по преэклампсии остро требует доработки.

Приём антигипертензивных препаратов искажает клиническую картину. Временное улучшение в виде снижения артериального давления **обманывает врача**, и женщину с прямым показанием к госпитализации упускают из виду. Она не получает действительно необходимую терапию, в результате чего запущенный патологический процесс приводит к молниеносному ухудшению ситуации. Так мы теряем наших пациентов.

Краеугольный камень профилактики эклампсии — **магнезиальная терапия**. Её назначение не ассоциировано с осложнениями, современные лабораторные методы позволяют контролировать концентрацию минерала в крови. Замену магния чем бы то ни было другим в подобной критической ситуации можно считать должностным преступлением, это необходимо понимать и фиксировать в соответствующих протоколах. Это вопрос классического акушерского образования.

Наряду с часто встречающимися акушерскими осложнениями нельзя забывать и о редких. Одно из них, крайне опасное, — **выворот матки**. Это состояние часто сопровождают кровотечения и гиповолемический шок. При неправильной тактике ведения оно может привести к **гистерэктомии** и даже к смерти пациентки. Подробнее о необходимых действиях в такой ситуации вы узнаете из описания клинического случая в текущем номере.



Подобную преэклампсию эпидемиологическую коллизию мы наблюдали с **онкоскринингом**: в 2020 году мы выявили на 13% меньше рака по сравнению с предыдущим годом. Но онкозаболеваний не стало меньше! В условиях пандемии многие злокачественные новообразования остались **недиагностированными**. Можно с полным основанием предположить, что несостоявшиеся профилактические осмотры «аукнутся» уже в ближайшем будущем мрачной статистикой **запущенных онкологических процессов**.

В последнее время мы с особой осторожностью вели пациенток с хроническими заболеваниями, настойчиво рекомендуя все доступные меры профилактики COVID-19. Инфициро-

вание в этой когорте ассоциировано с крайне тяжёлым течением и **высокой летальностью**. Теперь, когда пандемия идёт на спад, самое время взглянуть на ситуацию под иным углом.

Исследования отголосков коронавирусной инфекции только начались, но первые выводы мы уже можем сделать. Практически каждый переболевший столкнулся с последствиями COVID-19, так называемым **постковидным синдромом**, причём прямой связи этого осложнения с тяжестью течения острого периода не установлено. Вирус способен поражать практически все органы и ткани, чаще всего ударяя по слабым точкам, вызывая обострение хронических патологических состояний и обнажая ранее не заявлявшие о себе проблемы.

В рамках постковидного синдрома часто обсуждают повышенную утомляемость, слабость, общее **снижение когнитивных функций**. Широчайший спектр жалоб, подтверждающих тропность вируса к клеткам нервной системы, и выраженное снижение качества жизни обуславливают активный поиск эффективных реабилитационных стратегий.

К сожалению, субъективными жалобами «долгий ковид» не ограничен. Дисфункцию Т-клеточного звена иммунного ответа и последствия «цитокинового шторма» мы наблюдаем в повреждении тканей и хроническом вялотекущем воспалении, что может провоцировать патологические процессы, в том числе **канцерогенез**.



Астенический синдром у пациенток акушерско-гинекологического профиля — совсем не редкость. Из множества причин ключевая — хроническая анемизация женщин. **Аномальные маточные кровотечения (АМК)** — одна из самых частых причин обращений. Отсутствие терапии закономерно приводит к осложнениям, в том числе к железодефицитной анемии. Кроме того,

обильные менструальные кровотечения (ОМК), которые клиницисты иногда не дифференцируют от АМК, поскольку не понимают принципиальной разницы между этими патологическими состояниями, долгое время остаются недиагностированными.

Сами женщины могут считать обильные выделения **нормой**. Именно поэтому при сборе анамнеза и жалоб необходимо задавать конкретные вопросы, включая оценку количества используемых средств гигиены и влияния менструального периода на повседневную деятельность.

Нельзя забывать, что причиной АМК может служить приём большого количества лекарственных средств, не сочетаемых друг с другом. Нередко женщины сами себе назначают гормональные препараты по совету подруг, бесконтрольно принимают обезболивающие. **Полипрагмазия**, в том числе ятрогенного характера, когда пациентку наблюдают несколько специалистов, не подозревающих о существовании друг друга, нередко приводит к менструальным нарушениям и усиливает кровотечения.



Сбор анамнеза — не единственный этап, в рамках которого возможно **активное участие больных**. В феврале 2022 года экспертная группа Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (European society of human reproduction and embryology, ESHRE) представила обновлённый гайдлайн по эндометриозу. Лейтмотив руководства: при выборе тактики обследования и лечения необходимо учитывать **мнение пациентки**.

Изменения протокола наблюдения, которые предлагают европейские коллеги, способствуют реализации этого подхода. В частности, лапароскопическое исследование с гистологической оценкой материала больше **не считается «золотым стандартом»** диагностики

[С преэклампсией в 2021 году произошла катастрофическая и неприемлемая ситуация. Количество диагнозов сократилось в 3 раза, при этом смертность выросла двукратно! Такого не было с 1930-х годов.]

эндометриоза. Поскольку ни один метод не позволяет исключить заболевание, а хирургическое лечение ассоциировано с высокой вероятностью рецидива, для многих пациенток, готовых к инвазивным вмешательствам, назначение эмпирической терапии — приемлемый выход из ситуации.

Пересмотр российских клинических рекомендаций запланирован на 2022 год, возможно, некоторые положения будут изменены в соответствии с **мировыми данными**, которые включили эксперты ESHRE. Однако нельзя забывать, что при составлении отечественных протоколов наряду с результатами исследований учитывают особенности здравоохранения и эпидемиологическую ситуацию в стране, в том числе по онкологическим заболеваниям, с которыми необходима дифференциальная диагностика при подозрении на эндометриоз.

[В условиях пандемии многие злокачественные процессы остались недиагностированными. Можно предположить, что несостоявшиеся профосмотры «аукнутся» мрачной статистикой запущенных онкозаболеваний.]

Оказание помощи при эндометриозе — длительный и сложный процесс. Хроническое, склонное к рецидивированию течение заболевания оказывает негативное влияние на **качество жизни** пациенток. Только правильно подобранная терапия позволяет уменьшить выраженность симптомов. К сожалению, далеко не все клинические ситуации, с которыми сталкивается акушер-гинеколог, обладают подобной «выдержкой» и дают врачу **время для принятия решений**.

Несмотря на то что учёные определили ряд факторов, ассоциированных с различными осложнениями и неблагоприятными исходами, предсказать финал не всегда возможно. Вероятно, в будущем сверхточные мультиплексные методы обследования при непосредственном участии **думающего клинициста** восполнят этот пробел. Уже сейчас нам доступны тесты, оценивающие

риск появления ряда заболеваний у потомства.

Расшифрованный геном человека (причём уже на все 100%! Подробности читайте в разделе «Новости») открыл перед нами колоссальные возможности. В настоящее время молекулярно-генетические технологии позволяют надёжно диагностировать генные и хромосомные заболевания уже на самых ранних стадиях развития эмбриона. Из текущего номера вы узнаете о показаниях, ограничениях и противопоказаниях **неинвазивного пренатального тестирования**, а также о нюансах консультирования пациенток в отношении высокотехнологичных исследований.

Если генная революция — совсем недавно свершившийся факт, с потенциалом которого мы продолжаем активно

в той или иной степени. Необходимо активно выявлять жалобы, чтобы не допустить ситуаций, в которых поможет лишь хирургическое вмешательство. Консервативные способы лечения есть, они эффективны и безопасны, главное — успеть вовремя их назначить. Подробнее о том, как распознать проблему и не упустить **терапевтическое окно**, — читайте в статье «Стрессовое недержание мочи лёгкой степени — что предпринять?».

Решение **рутинных** задач на акушерско-гинекологическом приёме, зачастую повторяющих друг друга, может создать у специалиста ложное ощущение замкнутого круга. В условиях высокой нагрузки, необходимости выполнить немалое количество осмотров и выписать тома назначений немудрено упустить из виду, казалось бы, незначительную деталь. Но именно она, вероятно, в будущем станет **отправной точкой** инициации патологических процессов.

На самом деле ни одно дежурство врача не повторяет предыдущее. День сурка в медицинской практике просто невозможен, поскольку все пациентки разные и требуют **индивидуального** подхода. Только стремление специалиста к **анализу обыденных вещей** и уже проделанной собственной работы, желание узнавать новое и совершенствовать свои профессиональные навыки и компетенции позволяет сохранять живость ума и предупреждает эмоциональное выгорание.

Кроме того, человеку свойственно **привыкать к опасности**, и многие вещи, к которым на первых порах относились со всей серьёзностью, в дальнейшем могут казаться менее актуальными. Что уж говорить о том, как новости о снятии ограничений и улучшении эпидемиологической обстановки могут быть интерпретированы. Нам нельзя терять бдительность, пусть часть проблем ушли на второй план, но появились другие, и самое время **переосмыслить** прошедший период и продолжить свою работу с учётом пусть и **преговарительных**, но очень важных итогов! **SP**

реперные точки

Материнская смертность в 2021 году: первичный анализ причин



Авторы: Ольга Анатольевна Раевская, канд. мед. наук; Сергей Александрович Дьяконов, канд. мед. наук; Виктория Сергеевна Москвичёва, StatusPraesens (Москва)

Материнская смертность (МС) в 2021 году значительно выросла даже по сравнению с 2020 годом, когда мы впервые столкнулись с новой коронавирусной инфекцией. Казалось бы, российская медицина уже должна была адаптироваться к тяжёлым условиям пандемии, однако статистика показала обратное. Именно поэтому необходимо заострить внимание на тех реперных точках, которые требуют осмысления, анализа и объяснения.

Безусловно, делать какие-либо глобальные выводы пока преждевременно. Чтобы избежать популистских заключений, необходима долгая кропотливая аналитическая работа. И открытое обсуждение возможных причин роста МС — важный этап. В рамках VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: весенние контраргументы» (17–19 марта 2022 года) много докладов и заседаний были посвящены этой сложной акушерской проблеме.

В 2021 году рост МС составил почти 25%. Такого не было с 1930-х годов! Кроме того, показатель вырос с июля по декабрь в 3,5 раза по сравнению с первым полугодием, и пандемические волны не позволяют объяснить этот скачок. Для анализа причин и обсуждения возможных вариантов действий целесообразно рассмотреть отдельно МС, связанную и не связанную с инфицированием COVID-19.

COVID-19

На открытии семинара состоялась пленарная дискуссия, посвящённая обсуждению МС. Докладчики были единодушны во мнении — анализ роста этого показателя необходимо начинать с оценки последствий коронавирусной инфекции. Они двойки — COVID-19 повлиял и на здоровье женщин (как

в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе), и на важные аспекты оказания медицинской помощи.

Даже если регион тщательно подготовился к оказанию помощи беременным с коронавирусной инфекцией, выделил особый «ковидный» родильный дом, включая отдельные места в реанимации, опытного акушера-гинеколога, за пациентками было организовано тщательное наблюдение, избежать летальных исходов не удалось. Часто при аутопсии погибших от COVID-19 подтверждали тяжелейшее поражение лёгких с присоединением вторичной инфекции. Нередко сталкивались и с сепсисом.

Однозначного вывода о целесообразности рогоразрешения при тяжёлом COVID-19 сделать не удалось — летальные исходы были отмечены как после родов, так и при пролонгировании беременности. При попытке сохранить

гестацию сталкивались с антенатальной гибелью плода.

Анализируя истории погибших женщин, нужно отметить: многие из них страдали избыточным весом и гестационным сахарным диабетом, некоторые злоупотребляли наркотическими средствами, не состояли на учёте, и в течение всей беременности их нигде не наблюдали. Именно они были госпитализированы в тяжелейшем состоянии.

В 2020 году зафиксировано шесть летальных исходов у беременных, инфицированных SARS-CoV-2 после процедуры экстракорпорального оплодотворения, в 2021-м — уже 15. Эти данные подтверждают важность включения вакцинации в программу прегравидарной подготовки перед использованием ВРТ.

Уже можно заключить, что смертность от COVID-19 — это в первую очередь проблема организации медицинской помощи. Пандемия привела

к временному демонтажу **трёхуровневой системы** акушерских стационаров. В ряде субъектов Федерации **перинатальные центры** были вынужденно перепрофилированы под «ковидные» госпитали, поскольку только они были достаточно обеспечены кислородом и готовы к оказанию помощи.

Этот шаг **был простителен** в 2020 году, когда медицина столкнулась с новой неизвестной угрозой. Однако в 2021 году мы снова имели случай закрытия перинатальных центров «под ковид» — то количество денег, которое было выделено, и то количество времени, которое было в запасе, так и **не позволили** адекватно обеспечить больницы кислородом. К сожалению, в ряде регионов перинатальные центры до сих пор **не спешат возвращать** акушерско-гинекологической службе.

[Организационная проблема, выявленная пандемией, — недостаточная координация деятельности специалистов при ведении беременных с SARS-CoV-2. Весомый вклад в МС внёс кадровый дефицит.]

Из-за **нарушения маршрутизации** пострадали беременные: по данным анализа 2021 года, число материнских смертей **выросло** на I уровне и уменьшилось на III уровне. Почему?

- Акушерских стационаров III уровня, стационаров высокого риска стало меньше — они были **перепрофилированы**.

- Беременных с признаками острых респираторных вирусных инфекций везли в инфекционные стационары. В дальнейшем за возникновением акушерских проблем следовали **перегоспитализации** — одна за другой, — и мы теряли этих женщин.

Итак, **дефекты маршрутизации** стали чрезвычайно ощутимы в росте смертности. Однако, почему произошёл такой рост во втором полугодии 2021 года, необходимо анализировать дополнительно. Что случилось в июле по сравнению с июнем? Что привело к **троекратному** увеличению МС? Эпидемиологическая ситуация не настолько изменилась... Это требует дальнейшего осмысления.

В регионах показатель МС сильно варьировал. Частично эту разницу можно объяснить **географическими особенностями**. Например, в Москве и Московской области маршрутизация сработала благодаря достаточно большому количеству учреждений III уровня, часть из которых перепрофилировали под COVID-19, а часть — работали в штатном режиме. Однако в регионах с намного большей протяжённостью территорий были сложности со **своевременной транспортировкой** беременных в стационар нужного уровня. Вторая организационная проблема, выявленная пандемией, — недостаточная координация деятельности специалистов. Конечно, весомый вклад внёс **кадровый дефицит**.

Однако, несмотря на отличия, многие **ошибки** были **общими**. В их числе поздняя диагностика, перемаршрутизация и неэффективное оказание **первой**

помощи и **интенсивной терапии**. Последняя при COVID-19 резко отличается от принятой при других критических состояниях. Пандемия высветила также **провал амбулаторного звена** и недостаточное **взаимодействие между поликлиниками и женскими консультациями**.

Некоторые «безобидные» ошибки, которые были совершены в начале пандемии COVID-19, грозным эхом отразились в течение последующего периода. В 2020 году была сделана **колоссальная ошибка**, которая аукнулась в 2021-м: мы **разносили по домам антибиотики** на самых первых стадиях вирусной инфекции и формировали пул **антибиотикорезистентных** бактерий.

Ещё одна тенденция, требующая изучения и анализа, — пациентки с теми или иными **сосудистыми катастрофами**. Возможно, кто-то из них перенёс COVID-19, в том числе **бессимптомно**. Врачи столкнулись с увеличением частоты кровоизлияний различных локализаций, инсультов, аневризм. Специалисты наблюдали более тяжёлое течение сосудистых осложнений беременности, что

может быть связано с **латентной коронавирусной инфекцией**. Возможно, и это последствие пандемии COVID-19.

Преэклампсия

Многие годы около половины эпизодов МС были обусловлены **экстрагенитальными заболеваниями**. COVID-19 ещё повысил их процент. При этом **смертность от экстрагенитальных заболеваний** во время беременности, родов и в послеродовом периоде выросла в течение года на 10% именно у **неинфицированных пациенток**.

За этой «экстрагенитальной завесой» акушеры-гинекологи стали хуже видеть «свои» осложнения. Так, при тромбоцитопении беременных направляют к гематологу, ищут аутоиммунную причину, при повышении концентрации печёночных ферментов — вызывают гепатолога для консультации. Если болит эпигастральная область, болит голова — врачи ищут любую причину, но только не диагностируют тяжёлую форму **преэклампсии (ПЭ)**. Именно поэтому и растёт частота этого опасного состояния. Это — вопрос **классического акушерского образования**.

Рост МС вследствие ПЭ можно было бы увязать с тем же COVID-19, но в России выросла **больше, чем в 3 раза**, смертность от **изолированной ПЭ** у COVID-отрицательных, непрометированных женщин. Чем можно это объяснить? Во-первых, тенденцией к диагностике экстрагенитальных заболеваний вместо ПЭ. При последующем разборе выясняли, что это была настоящая ПЭ. Так в историях болезни возникали **несостоятельные диагнозы** «гипертензия беременных», «протеинурия беременных» вместо истинной ПЭ.

Причина этому — не только и не столько в «давлении сверху». Профильные клинические **рекомендации** включили противоречащую отечественным тенденциям классификацию этого состояния, которая не нацеливает на лечение периферического сосудистого спазма. Назначение метилдопы, блокаторов кальциевых каналов (нифедипина) не лечит ПЭ и не улучшает микроциркуляцию, но эти препараты **«обманывают» врача**, снижая артериальное давление. Итог — «развёрнутая» ПЭ и смерть.

Именно поэтому **диагнозов ПЭ стало меньше в три раза**, а **МС по этой причине выросла вдвое**.

Главный инструмент в борьбе с МС, обусловленной ПЭ, — **магнезиальная терапия**. У неё практически не бывает осложнений, и сейчас её легко контролировать по уровню микроэлемента в крови. Замена магния чем бы то ни было — **преступно опасна!**

Нужно отметить, что ПЭ на фоне COVID-19 — реальная проблема, с которой сталкивались врачи на протяжении всего периода пандемии. Одно из секционных заседаний было посвящено особенностям **дифференциальной диагностики** этих состояний и определению дальнейшей тактики. Спикеры обсудили гипотезы, объясняющие влияние SARS-CoV-2 на гестаацию, а также различные стратегии, которые применяли в стационарах, их исходы и существующие резервы снижения осложнений.



© christian camarelli / eseniale/stock

Кровотечения и эмболии

Акушерские кровотечения продолжают оставаться ведущей причиной МС и near miss. Эту проблему специалисты рассмотрели на школе «**Гемостаз в акушерстве: от кровотечений до тромбоза**». До недавних пор единственным решением проблемы при атоническом послеродовом кровотечении считали **удаление матки**. К счастью, частота гистерэктомий в России продолжает снижаться, в частности благодаря активному и обоснованному внедрению органосохраняющих методов лечения.

SARS-CoV-2 ухудшил ситуацию с **тромбоэмболическими осложнениями** в 2020 году — их патогенез укладывается в концепцию влияния новой коронавирусной инфекции на систему свёртывания крови. В 2021 году количество смертей от **тромбоэмболических осложнений** уменьшилось, однако **вдвое выросли** летальные исходы вследствие **амниоэмболий**. Именно эмболия околоплодными водами стала превалировать в структуре смертей от эмболий.

Тромбоэмболия лёгочной артерии может быть **манifestацией постковидного синдрома**, но в отношении **эмболии околоплодными водами** надо очень тща-

[В акушерстве есть предотвратимое, а есть непредотвратимое. Однако каждый случай непредотвратимой МС требует глубинного разбора — действительно ли медицина бессильна в таких критических ситуациях.]

тельно разбираться, поскольку в половине случаев своевременное оказание квалифицированной помощи может остановить патологический процесс и спасти пациентку. Нередко это диагноз, который **покрывает многие ошибки акушеров**. Эту проблему необходимо изучать дополнительно.

Мы не можем уйти от понимания, что в акушерстве есть **предотвратимое**, а есть **непредотвратимое**. Непредотвратимое, особенно в COVID-19, действительно есть. Однако каждый случай непредотвратимой МС требует глубинного разбора с определением, действительно ли медицина бессильна в аналогичных критических ситуациях.

Нельзя умолчать о ситуации, в которой непосредственного влияния COVID-19 нет. Это летальные исходы **после аборт**ов. По сравнению с 2017 годом МС после абортов выросла в 2 раза! Если в 2017 году умерло 20 женщин, то в 2021-м — уже 40. Травматические кровотечения или септические ослож-

нения продолжают губить россиянок. Таковы результаты без внедрения **безопасного аборта** (термин ВОЗ).

Воспалительные осложнения

Отдельное заседание было посвящено разбору МС вследствие **гноино-септических осложнений**. В 2021 году в целом количество обусловленных сепсисом эпизодов МС уменьшилось по сравнению с 2020 годом, но это осложнение чаще встречалось у COVID-инфицированных женщин. Спикеры обратили внимание на дефекты медицинской помощи, которые были ассоциированы с неблагоприятными исходами.

- Чрезмерная и однотипная антибактериальная терапия без показаний, без стратификации риска и без учёта антибиотикорезистентности.
- Несвоевременное родоразрешение.

Запоздалая ликвидация вторичного очага инфекции — матки (в ряде случаев гистерэктомию выполняли с опозданием на 2 сут).

В заключениях консультантов всех (!) уровней отмечены несоответствия клиническим рекомендациям.

Сепсис, как уже говорилось выше, был весьма заметен в числе **послеабортных осложнений**. Особое место в этой проблеме принадлежит обсеменению **супербактериями** всех хирургических, в том числе родильных, стационаров. Потеря эффективных антибиотиков подталкивает акушерство всё ближе к асептике времён Игнаца Земмельвейса (Ignaz Semmelweis). Специалисты ещё это ментально никак не прочувствовали, но нам **придётся это сделать**.

[Один из дефектов оказания медицинской помощи пациенткам с сепсисом — чрезмерная и однотипная антибактериальная терапия без показаний, без стратификации риска и учёта антибиотикорезистентности.]

На пленарном заседании «Проблемная беременность» в числе вопросов ведения гестации высокого риска докладчики уделили внимание **хориоамниониту** и подходам к его профилактике. Предупреждению этого осложнения способствуют следующие мероприятия.

Назначение антибактериальных препаратов при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) при недоношенной гестации.

Активная тактика при ПРПО в ситуации доношенной беременности.

Уменьшение количества влагалашных исследований.

Профилактическое назначение противомикробных средств в родах при носительстве стрептококка группы В.

Отказ беременной от курения и алкоголя.

Что делать?

Последствия пандемии COVID-19 только начинают изучать. Уже появился термин «постковидный синдром», или «долгий ковид» (long COVID), которому присвоен самостоятельный

код МКБ — U09.9. Глобальные выводы пока преждевременны, но **основное усилие** акушерско-гинекологического сообщества должно быть направлено на **непрерывное медицинское образование**. Врачи обязаны **больше читать**, посещать **конгрессы** и тщательно изучать клинические рекомендации. Сейчас правоохранительные органы знают **протоколы лечения** лучше, чем специалисты! Только современные знания могут дать нам возможность снизить количество материнских смертей.

Постоянное **совершенствование имеющихся** и **разработка новых** клинических рекомендаций — ещё одна очевидная необходимость. Следует тщательно изучить особенности заболеваний, характерные для популяции нашей страны,

а не слепо копировать зарубежный опыт. В частности, в гайдлайн по ПЭ целесообразно вернуть старую классификацию и обязательно ввести термин «критическая стадия», которая предшествует приступу и требует максимально **энергичных лечебных мероприятий**.

Смертность от COVID-19 пациенток с отягощённым анамнезом заставляет нас вновь обратить внимание на необходимость **прегравидарной подготовки**. Несколько секций на «Весенних контраверсиях» были посвящены **ожирению** и **метаболическому синдрому**, а в рамках заседания **Ассоциации гестационного сахарного диабета** спикеры обсудили тактику при нарушениях углеводного обмена беременных.

Избыточная масса тела и ожирение — доказанные факторы риска снижения фертильности, а также неблагоприятных исходов гестации. Для беременных с этими нарушениями характерно тяжёлое течение коронавирусной инфекции, вплоть до летальных исходов. Грамотное прекоцепционное консультирование, назначение микронутриентов для предупреждения и ликвидации **дефицитных состояний**, а при наличии соответ-


ствующих показаний — подключение к ведению пациенток эндокринологов и других смежных специалистов позволит снизить риск тяжёлых осложнений.

Снижение охвата диспансеризации и профилактических осмотров в связи с пандемией грозит неминуемым ростом неинфекционных заболеваний, в том числе онкологических. Пациентки с **сердечно-сосудистыми нарушениями** и **болезнями почек** могли недополучить необходимую помощь, пропустить важнейшие этапы диспансерного наблюдения. Следовательно, в ближайшее время нам необходимо наверстать упущенное и направить силы на решение проблем скрининга.

В нестандартных условиях 2020-х годов акушерам-гинекологам нужно не только оценивать ситуацию здесь и сейчас, но и учиться **предугадывать возможные осложнения**. О смещении курса от профилактики в сторону **предиктивности** специалисты говорили не раз, в том числе в рамках круглого стола «**Предиктивное акушерство: всё планируем заранее**». Спикеры обсудили, что и как можно прогнозировать на самых «дальних рубежах». Пандемия подтвердила необходимость использовать **клиническое мышление** в максимальной возможной степени и заранее просчитывать вероятные риски даже при наблюдении условно здоровых женщин и физиологично протекающих беременностей.



«Цивилизованную» структуру МС можно было наблюдать три года назад. На первом месте были **экстрагенитальные заболевания**, на втором — **кровотечения**, на третьем — **эмболии**. COVID-19 внёс свой вклад, но на этом фоне вдвое выросла МС от **септических осложнений** и больше чем в 2 раза от **ПЭ** и **эклампсии**. Такого не было за последние **30–50 лет!**

В условиях пандемии COVID-19 акушеры лишились стационаров III уровня — своего **главного достижения** последних 12 лет — и были вынуждены оказывать помощь в менее приспособленных условиях. Однако организационные беды — лишь одна из причин роста МС. «Классические» проблемы акушерства по-прежнему актуальны! 

вирусная нагрузка

Интервью с главным внештатным специалистом по акушерству и гинекологии Минздрава Республики Татарстан, канд. мед. наук Татьяной Николаевной Шигабутдиновой

Бесегавал: Александр Васильевич Иванов,
StatusPraesens (Москва)

Политическая ситуация последних месяцев заставила всех **забыть о недавней эпидемии COVID-19**, которая унесла за 2 года **более 6 млн жизней**¹ и стала **глобальным вызовом** для систем здравоохранения всех стран мира. «Я уверен, что **это будет год, в котором мы покончим с ней**, если мы сделаем это вместе», — сказал в своём новогоднем обращении генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Т.А. Гебрейесус (Tedros Adhanom Ghebreyesus)². Однако **не прошло и 3 мес**, как Агентство по безопасности здоровья Великобритании (UK Health Security Agency, UKHSA) официально заявило о выявлении **637 случаев заражения новым штаммом** коронавируса — ХЕ³. Научились ли мы **работать в условиях распространения инфекций**, о которых мало что известно?

SP Уважаемая Татьяна Николаевна, по словам главного специалиста Минздрава РФ по акушерству Р.Г. Шамова, в 2021 году материнская смертность от COVID-19 выросла в 3 раза⁴. Министр здравоохранения Республики Татарстан М.Н. Садыков тоже отмечал, что в прошлом году коронавирус был причиной гибели семи беременных и родильниц из восьми⁵. С чем, на ваш взгляд, это связано при уже имеющемся опыте работы в условиях эпидемии и наличии всех необходимых приказов и методических рекомендаций?

Татьяна Николаевна Шигабутдинова (Т.Ш.): Действительно, с марта 2020 года, когда генеральный директор ВОЗ охарактеризовал ситуацию с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) как пандемию⁶, в нашей стране было **сделано очень много** — как на федеральном, так и на региональном уровне. По мере **накопления опыта** и с учётом изменения эпидемиологической ситуации был **скорректирован временный порядок работы** медицинских

организаций⁷ и издано несколько версий **методических рекомендаций** по лечению пациентов, в том числе в период беременности и родов. В Республике Татарстан были сформированы **чек-листы** для амбулаторной службы, схемы передачи сигнальных листов по каждой заболевшей и **чёткой маршрутизации** женщин, созданы **центры амбулаторного мониторинга** и временные **инфекционные госпитали** с мультидисциплинарными бригадами, организована круглосуточная работа **«виртуального консилиума»** с применением телемедицинских технологий, проводился **детальный анализ каждого эпизода** материнской смерти и near miss. Эти и другие меры, безусловно, улучшили ситуацию: **в первой половине 2021 года в Республике Татарстан вообще не было ни одного летального исхода** у беременных и родильниц.

Однако нужно признать, что до сих пор мы знаем об этой болезни недостаточно, а её **течение во время «третьей волны»** изменилось. Иногда в стационары поступали женщины в **тяжёлом**



Татьяна Николаевна Шигабутдинова, канд. мед. наук, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава Республики Татарстан, зам. главного врача по акушерству и гинекологии городской клинической больницы №7 (Казань)

нежеланием принимать назначенные лекарственные препараты. Причины различны: сомнение в заболеваемости коронавирусной инфекцией, самолечение, семейные проблемы (не с кем оставить маленьких детей и др.). Возможно, повлияли публикации «экспертов» в интернете о том, что новый штамм якобы менее опасен и «от него не умирают».

Ещё один факт: беременных без сопутствующих соматических заболеваний и с лёгким течением COVID-19 вполне успешно лечили в амбулаторных условиях — в соответствии с методическими рекомендациями, а все летальные исходы произошли в группе высокого риска. Вероятность более тяжёлого течения вирусной инфекции и внезапного развития критического состояния на фоне стабильного течения заболевания была наиболее характерна для пациенток с изменениями в иммунной, эндокринной и сердечно-лёгочной системах (с ожирением, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, болезнями сердца и сосудов и другими хроническими состояниями).

[Анализ материнских потерь показывает, что неблагоприятные исходы были связаны с поздним обращением за помощью при явных симптомах ОРВИ, отказом от обследования, госпитализации и приёма лекарств.]

состоянии, которое развилось на 3-й день от начала заболевания, несмотря на своевременное начало адекватной противовирусной терапии на амбулаторном этапе. Риск критических состояний был более высоким у коморбидных пациенток. В таких ситуациях женщин маршрутизировали напрямую в родовспомогательное учреждение III уровня, избегая инфекционных провизорных госпиталей, в которых нет возможностей для экстренного родоразрешения. Обязательным был мониторинг гемостаза при антикоагулянтной терапии.

Системный анализ материнских потерь показывает, что в ряде ситуаций неблагоприятные исходы были связаны с поведением самих женщин: поздним обращением за медицинской помощью при явных симптомах острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), отказом от обследования и госпитализации,

Основными задачами в этот период стали своевременная маршрутизация пациенток в учреждение III уровня, избегая перемаршрутизации и этапов инфекционных провизорных стационаров, не имеющих возможности экстренного родоразрешения, организация гемостазиологического мониторинга на фоне антикоагулянтной терапии у беременных, использование новых схем лечения. Была также организована системная пропаганда вакцинации женщин репродуктивного возраста в условиях женских консультаций и вакцинация беременных в установленные сроки.

SP В 2021 году Минздравом РФ был утверждён регламент мониторинга критических акушерских состояний (КАС)⁹. Как организована эта работа в республике в отношении пациенток с коронавирусной инфекцией?

Т.Ш.: Это достаточно подробный документ, которому следуют практикующие доктора. С февраля 2021 года 7 дней в неделю в круглосуточном режиме мониторинг осуществляют врачи республиканского центра и специалисты Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова. Всего за 11 мес на контроль взяли 104 женщины (включая пациенток с КАС, развившимися на фоне коронавирусной инфекции), и это позволило разгрузить акушеров-гинекологов, работающих в учреждениях I и II уровня.

Эффективность этой работы принято оценивать по соотношению числа КАС и материнских потерь: чем больше выявляют, госпитализируют и оказывают неотложную помощь пациенткам с КАС, тем меньше будет материнская смертность. За 11 мес 2021 года этот показатель по России составил 15:1, а в Республике Татарстан — 13:1. Задача руководителей учреждений родовспоможения, особенно I уровня, — в считанные минуты информировать Центр КАС о появлении пациентки в критическом состоянии.

Полезность мониторинга беременных очевидна: в прошлом году преждевременных родов в учреждениях I уровня не было совсем — все женщины из группы риска были своевременно маршрутизированы. Кроме того, в Республике Татарстан давно отработана система транспортировки пациенток силами санитарной авиации. В состав бригад входят врачи республиканской клинической больницы — не только акушеры-гинекологи, анестезиологи-реаниматологи и неонатологи, но и другие необходимые специалисты. В ночное время или при неблагоприятных погодных условиях используют автотранспорт, и если «плечо доставки» большое (например, от Спасского района до Казани — 6–8 ч езды), то в оказании помощи будут задействованы межмуниципальные центры.

SP Одной из очевидных проблем последних 2 лет стал практически неконтролируемый приём антибактериальных препаратов, которые участковые терапевты просто выдávalи пациентам с COVID-19. Насколько это осложнило работу врачей при развитии бактериальных осложнений в дальнейшем?





[Судить, насколько необоснованное применение антибиотиков пациенткой осложнило оказание ей акушерско-гинекологической помощи, сложно, но это будет иметь неблагоприятные последствия в будущем.]

Т.Ш.: Анализируя медицинскую помощь, оказанную беременным при COVID-19, мы действительно неоднократно сталкивались с проблемой неконтролируемого приёма антибактериальных препаратов на поликлиническом этапе. Женщины занимались самолечением, прочитав об этом в интернете или по совету знакомых. Приём таких медикаментов для лечения COVID-19 в большинстве ситуаций был абсолютно неэффективным и бессмысленным, поскольку никаких признаков присоединения бактериальной инфекции не зафиксировали. При том что тему растущей антибиотикорезистентности обсуждают практически на всех площадках, включая ВОЗ, возможность купить такие средства в аптеке без рецепта выглядит совершенно недопустимой.

Судить о том, насколько необоснованное применение антибактериальных

средств конкретной пациенткой осложнило оказание ей акушерско-гинекологической помощи, сложно. Однако, вне всякого сомнения, это будет иметь серьёзные неблагоприятные последствия в будущем. Специалисты всё чаще вынуждены прибегать к использованию препаратов резерва, и уже сейчас наблюдается рост частоты инфекционно-септических осложнений.

SP Как выстроена маршрутизация беременных с подозрением на COVID-19 и как должны поступать акушеры-гинекологи, если пациентка отказывается от госпитализации в инфекционный стационар?

Т.Ш.: В 2020 году в Республике Татарстан разработали специальную схему маршрутизации беременных с признаками ОРВИ и НКИ. Если у пациентки есть

катаральные явления, подъём температуры тела или был контакт с больным COVID-19, она должна обратиться по телефону в региональный контакт-центр, вызвать участкового терапевта и проинформировать своего врача в женской консультации.

Приказами регламентировано, что должны делать медработники: заполнить чек-лист на амбулаторном этапе; следовать утверждённым алгоритмам для поликлиник, женских консультаций и бригад скорой медицинской помощи. Утверждены критерии для госпитализации беременных в стационар (в соответствии с порядком маршрутизации), рекомендации по лечению и другие мероприятия. Мы оперативно актуализируем все эти документы при любых изменениях нормативных документов Минздрава РФ.

За каждым районом закреплены консультанты — профессора и преподаватели кафедр акушерства и гинекологии КГМУ и КГМА, 20 профессоров и доцентов привлечены к работе во временных инфекционных госпиталях для беременных. Кроме того, создан чат «Виртуальный обход беременных и послеродовых пациенток с ОРВИ и НКИ COVID-19», в числе участников которого — министр здравоохранения Республики Татарстан, его первый заместитель и начальник профильного отдела Минздрава, главные внештатные специалисты, сотрудники медицинских вузов и руководители медицинских учреждений.

Специалисты нередко сталкиваются с проблемой отказа беременных от госпитализации в инфекционный стационар при подозрении на НКИ. Обычно в ход идут уговоры и разъяснение рисков болезни для жизни и здоровья самой женщины и её будущего ребёнка. При среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания врач обязан сообщить о такой пациентке руководителю медицинского учреждения, который подключается к решению вопроса — беседует сам или привлекает психологов. Если она всё равно настаивает и хочет остаться дома, то даёт письменный отказ от госпитализации, и её берут на ежедневный мониторинг терапевта и акушера-гинеколога (при необходимости даже проводят телемедицинские консультации) — фактически организуют стационар на дому.

При положительном результате ПЦР на COVID-19 (мазки берут у всех) у беременной, находящейся в гинекологическом отделении, согласно приказу её должны перевести во временный инфекционный госпиталь. Там есть все необходимые специалисты, в том числе акушеры-гинекологи, и условия для оказания помощи, включая смотровые и манипуляционные кабинеты.

SP Как в Республике Татарстан проводят вакцинацию беременных и членов их семей против гриппа и коронавирусной инфекции? Какую роль в этой работе играют акушеры-гинекологи женских консультаций?

Т.Ш.: Когда только появились вакцины и Минздрав разрешил их применение для беременных, прививаться боялись многие женщины. Мы постоянно давали комментарии в средствах массовой информации, выступали на предприятиях, заместитель премьер-министра Республики Татарстан вела группу в «Инстаграме», где врачи разных специальностей отвечали на вопросы населения по поводу профилактики COVID-19. Сегодня ни у акушеров-гинекологов, ни у большинства пациенток нет сомнений, что вакцинация против коронавирусной инфекции в период беременности и во время грудного вскармливания возможна и необходима: это позволяет снизить риски инфицирования матери и ребёнка, избежать тяжёлых осложнений НКИ. Прививки делают в поликлиниках, закреплённых за конкретными женскими консультациями.

Беременность не считают противопоказанием к вакцинации, напротив, это позволяет спасти от тяжёлых последствий. Кроме того, антитела матери, прошедшей вакцинацию, защищают и ребёнка. Лучшей тактикой будет вакцинация на преградившем этапе, а если этого не произошло, оптимальным считают срок после 22 нед. Исследования показали, что вакцины не увеличивают риск акушерских или перинатальных осложнений, тогда как само заболевание может привести к осложнениям беременности, задержке роста плода, самопроизвольному выкидышу или преждевременным родам. Кроме того, целесообразно вакцинировать родственников, которые проживают вместе с беременной или просто с ней общаются.

[Беременность не считают противопоказанием к вакцинации, напротив, это позволяет спасти от тяжёлых последствий. Кроме того, антитела матери, прошедшей вакцинацию, защищают и будущего ребёнка.]

SP В феврале этого года в Казани запустили проект дистанционного наблюдения за состоянием здоровья беременных (в том числе с признаками ОРВИ) с помощью интернет-сайта и мобильного телефона⁹. Какие плюсы и минусы вы в этом видите, учитывая, что Федеральный закон №323-ФЗ¹⁰ достаточно жёстко регламентирует удалённое взаимодействие врачей и пациентов?

Т.Ш.: Фактически проект по поддержке постоянной связи с беременными, заболевшими ОРВИ, был запущен под эгидой мэрии и Управления здравоохранения Казани с самого начала эпидемии, на пике заболеваемости. Волонтёры — студенты медицинских вузов — ежедневно обзванивали женщин, работали на «горячей линии», отвечали на вопросы и при необходимости помогали с организацией госпитализации. Кроме того, практически каждый акушер-гинеколог вёл чат со своими пациентками в WhatsApp. Конечно, это была вынужденная мера.

Сейчас создана специальная информационная система, к которой подключены женские консультации. Беременные заходят в личный кабинет на сайте с мобильных телефонов или ноутбуков и сами сообщают врачам о самочувствии, вводя необходимые данные. Предварительно все пациентки подписывают согласие на обмен медицинской информацией в рамках проекта «Связь».

SP Республиканские средства массовой информации регулярно поднимают тему опасности домашних родов¹¹. Насколько серьёзна эта проблема и что предпринимают для того, чтобы женщины рожали в учреждениях, где есть все возможности для оказания необходимой помощи матери и ребёнку?

Т.Ш.: В России нет закона или приказа, регламентирующего порядок домашних родов и оказания медицинских услуг подобного рода. Если речь не идёт о скорой медицинской помощи, участие

в них акушерки или врача не допускается: во-первых, для этого необходима лицензия, а во-вторых, медицинскую деятельность можно вести только по указанному в ней адресу. Выбирая такой вариант, женщина должна осознавать, что будет рожать без адекватной помощи — по причине отсутствия квалифицированного персонала и необходимого оборудования. Так называемые «духовные акушерки» и доулы зачастую не имеют медицинского образования и не несут ответственности за неблагоприятный исход родов. Основной риск домашних родов, который способен перевесить все потенциальные преимущества, состоит в невозможности оказания неотложной помощи в критических ситуациях ни женщине, ни ребёнку. В результате любые осложнения могут привести к фатальным последствиям. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for disease control and prevention, CDC), даже при условии участия квалифицированного персонала риск младенческой смертности в стационарах в 4 раза меньше, чем при родах в домашних условиях.

С беременными, планирующими домашние роды, специалисты проводят активную профилактическую работу, в том числе с привлечением психологов. Важно объяснять будущим матерям, что сегодня возможны партнёрские роды с мужем или любым другим близким человеком, что можно рожать в той позе, в которой удобно, и сразу прикладывать ребёнка к груди, создавая условия для контакта «кожа к коже», что сокращает сроки послеродового пребывания в роддоме. Необходимо донести до всех женщин, что в родильных домах созданы условия, близкие к домашним, но под контролем квалифицированного персонала и возможности оказания экстренной помощи в случае необходимости. **SP**

Библиографию см. на с. 82–87.



осколки ДНК на скрининговом экране

Неинвазивный пренатальный скрининг: генетики — акушерам-гинекологам



Авторы: Наталья Михайловна **Двойнова**, врач-генетик медико-генетического центра НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; Елена Сергеевна **Вашукова**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории геномики с группой биоресурсных коллекций отдела геномной медицины того же института; Андрей Сергеевич **Глотов**, докт. биол. наук, руководитель отдела геномной медицины того же НИИ; Ольга Александровна **Тарасенко**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории геномики с группой биоресурсных коллекций отдела геномной медицины того же НИИ (Санкт-Петербург)

Со времён «слепого» амниоцентеза выявление хромосомных нарушений плода прошло долгий путь к минимальной инвазивности. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и анализ крови на релевантные белки стали опорой пренатальной диагностики, а в XXI веке специалисты разработали ещё один высокотехнологичный способ — **неинвазивный пренатальный скрининг** (НИПС), основанный на использовании свойств программируемой клеточной гибели I типа — **апоптоза**.

Апоптоз неизменно оставляет свой «след» — фрагменты «свободной» внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Организм беременной — не исключение, но наряду с обломками собственного наследственного материала в её крови присутствует внеклеточная ДНК плодного происхождения (**фетальная ДНК**). Точнее, это ДНК клеток **цитотрофобласта плаценты** — именно она служит основной мишенью для технологии НИПС.

Начало тканям плаценты и плода даёт единственная клетка — зигота, поэтому их геномы, как правило, идентичны. Первые фрагменты фетальной ДНК наблюдают в кровотоке женщины приблизительно на 5-й неделе беременности, а к 10-й неделе наследственный материал присутствует в количестве, достаточном для анализа. С этого момента современные технологии позволяют определить, есть ли у плода числовые хромосомные аномалии¹.

Для выполнения НИПС в лаборатории из плазмы крови беременной выделяют внеклеточную ДНК и определяют её последовательность, чаще всего — методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). Решающее значение для успешности НИПС имеет уровень фетальной фракции (ФФ) — процент ДНК плодного происхождения от всей полученной внеклеточной ДНК. Минимальные значения ФФ для большинства тестов — 4%, при этом среднее значение ФФ на сроке 10–14 недель беременности — 10%².

Многие тесты используют метод количественной оценки (z-тест), когда показатели свыше верхней границы установленного интервала указывают на избыток генетического материала, на практике соответствующий трисомии плода. В свою очередь при количестве фрагментов «ниже низкого» вероятно моносомия. Некоторые тесты позволяют сравнить точечные варианты — однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP) — в ДНК матери и плода. Такие методы диагностики особенно важны при многоплодной беременности, поскольку позволяют дифференцировать информацию по каждому плоду. На основании полученных результатов генетик формирует заключение для пациентки.

Что может тест?

Эксперты ACOG, SMFM и ASMG считают обоснованным назначение НИПС на «основные трисомии» — аномалии хромосом 13, 18 и 21. Для этих анализов характерны высокая достоверность и низкий риск ложноположительных результатов. Часто выполняют и тесты на аномалии половых хромосом

X и Y — пациенток целесообразно информировать о такой возможности.

Вышеописанные тесты называют таргетными. В отличие от них полногеномный НИПС способен выявить изменение количества генетического материала по любой хромосоме. Впрочем, клиническая значимость полногеномных тестов дискуссионна, поскольку интерпретация «нестандартных трисомий» (аномалий других аутосом — не 13, 18 и 21) неоднозначна^{3–5}.

Достоверность обнаружения по результатам НИПС трисомий 21, 18 и 13 составляет 99,7; 97,9 и 99% соответственно, при этом совокупный риск ложноположительных результатов равен 0,12%, то есть 0,04% для каждой протестированной трисомии^{6,7}. Положительные прогностические значения теста для этих состояний превосходят таковые для комбинированного скрининга I триместра — они превышают 95% для беременностей из группы высокого риска, а отрицательные прогностические значения приближаются к 100%^{5,8}. Достоверность выявления числовых нарушений половых хромосом с помощью НИПС превышает 90%, а «нестандартных трисомий» — не определена из-за их редкости (частота встречаемости по результатам НИПС около 0,47%)⁹.

[Для выполнения НИПС в лаборатории из плазмы крови беременной выделяют внеклеточную ДНК и определяют её последовательность, для этого чаще всего используют метод секвенирования нового поколения.]

Приведённые выше данные актуальны для одноплодных беременностей. Наличие двойни, как и при любом другом пренатальном скрининге, снижает достоверность результатов. Именно поэтому не все ДНК-тесты, особенно количественные, обеспечивают возможность точного анализа при многоплодной беременности³. НИПС хорошо работает при беременности двойней, позволяя исключить ложноположительные результаты при трисомиях 21 и 18¹⁰.

Некоторые варианты НИПС позволяют получить информацию о малых структурных изменениях хромосом —

микроделециях и микродупликациях. Важно отметить, что прогноз для таких состояний, как и при «нестандартных трисомиях», может быть не вполне ясен, при этом ложные результаты встречаются чаще, чем при детекции «основных трисомий»³.

НИПС на моногенные заболевания, оценивающий уже фетальную ДНК, а не носительство рецессивных генетических вариантов у будущих родителей, сейчас представлен единственным тестом GeneSafe, который не зарегистрирован в РФ. Важность оценки ДНК плаценты заключается в том, что в ней могут быть выявлены случайные доминантные генетические варианты *de novo*, которые не будут присутствовать у родителей¹¹.

На пренатальном этапе

Традиционно для пренатальной диагностики хромосомных нарушений используют комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг I триместра. Частота точного выявления трисомий 21, 18 и 13 с его помощью составляет 90; 97 и 92% соответственно¹². И если синдромы Эдвардса и Патау почти всегда будут иметь сонографические структур-

ные аномалии, выявляемые при первом или втором УЗ-скрининге^{13–15}, то синдром Дауна может иметь только «мягкие маркёры» в течение всей беременности, которые могут самостоятельно регрессировать, вводя в заблуждение.

В I триместре универсальными признаками «основных трисомий» служат увеличение толщины воротникового пространства или даже шейная гигрома, отсутствие или гипоплазия носовой кости и увеличение пульсационного индекса в венозном протоке. На более поздних сроках беременности каждый хромосомный дефект имеет свою УЗ-картину¹⁶.

Основные сонографические «мягкие маркёры» **синдрома Дауна** включают отсутствие или гипоплазию носовой кости, укорочение длинных трубчатых костей (специфичнее укорочение плечевой кости), гиперэхогенный кишечник, гиперэхогенный внутрисердечный фокус и чрезмерное расширение почечной лоханки и чашечек. Дополнительно возможны атрезия/стеноз двенадцатиперстной кишки и врождённые пороки сердца (ВПС)¹⁷.

Сонографические аномалии при **трисомии 18** часто представляют собой контрактуры и неправильное положение пальцев рук, кисты сосудистых сплетений, микроцефалию, неправильную форму головы, ВПС, задержку роста плода, омфалоцеле, недостаточное количество сосудов пуповины и дефекты нервной трубки¹⁸. При наличии картины аномалий

головного мозга, сердца или почек, полидактилии и аномалий лица (например, расщелина губы и нёба) можно заподозрить **синдром Патау**¹⁹.

Наличие изолированного «мягкого маркёра» по данным УЗИ II триместра при низком риске по итогам комбинированного скрининга — **недостаточное основание** для направления на инвазивную пренатальную диагностику (ИПД). В такой ситуации именно НИПС поможет **не пропустить** хромосомную аномалию²⁰. С другой стороны, структурные аномалии, выявленные на **любом** сроке беременности, — повод предложить беременной **ИПД**, а не НИПС.

Вместе с тем именно НИПС может быть полезен для выявления риска числовых аномалий **половых хромосом**. Клинические проявления различаются при этих изменениях по



© Наталия Валерьевна Поталова / фотобанк Лори

[В I триместре универсальными признаками «основных трисомий» служат увеличение толщины воротникового пространства или даже шейная гиррома, отсутствие или гипоплазия носовой кости и увеличение пульсационного индекса в венозном протоке. Позже каждый хромосомный дефект имеет свою УЗ-картину.]

степени тяжести: от риска **потери** плода, как при синдроме Шерешевского–Тёрнера, до **невыявления синдрома**, как при трисомии X или дисомии Y.

Эти состояния почти **не обнаруживаются** посредством пренатального УЗИ, за исключением редких случаев генитальных аномалий, а также структурных отклонений, чаще наблюдаемых при **синдроме Шерешевского–Тёрнера**. К ним относятся шейные гиромы, часто переходящие в тотальный отёк плода, плевральные выпоты и асцит, сердечные аномалии и подковообразные почки^{16,21}. Проявления после рождения включают задержку моторного и речевого развития, сложности в обучении и социальной адаптации, снижение фертильности или бесплодие.

Для синдрома Шерешевского–Тёрнера могут быть характерны метаболические и аутоиммунные нарушения, а для синдрома Клайнфельтера — гинекомастия и несколько сниженный уровень интеллекта. **Ранняя диагностика** и **вмешательства** улучшают развитие нервной системы, когнитивные и функциональные исходы пациентов с аномалиями хромосом X и Y. Их пренатальное выявление также позволяет семьям психологически подготовиться и **начать реабилитацию** как можно раньше²¹.

Показания, ограничения и противопоказания

НИПС может быть предложен каждой беременной. Особенно информативным он становится для тех, кто **не смог** выполнить комбинированный скрининг I триместра или выполнил его не в полном объёме, а также попал в **«пограничную зону»** риска по его результатам (1:100—1:1000). Однако не следует забывать, что тест на содержание фетальной ДНК также относят к скрининговым. Для беременных высокого риска **предпочтительна ИПД**, в том числе потому, что назначение НИПС в этом случае может **затянуть сроки** постановки диагноза. Это осложнит возможную процедуру прерывания беременности. К тому же НИПС на «основные трисомии» не позволит идентифицировать редкие нарушения³.

Ограничения и противопоказания НИПС связаны с **ложноположительными** и **ложноотрицательными** результатами или же с **отсутствием** такового (так называемый **no-call**; сюда также относят невозможность интерпретировать тест). В этой ситуации возможно **повторное** взятие крови на анализ.

Опухолевые заболевания беременной, включая доброкачественные, трансплантация органов и тканей, лечение гемопоэтическими стволовыми клетками — всё это **противопоказания** к выполнению НИПС, поскольку в та-

ких случаях мы с большой вероятностью будем оценивать хромосомный набор **не плода**, а опухоли или пересаженной ткани. Примечательно, когда по результатам НИПС, наблюдают **множественные** хромосомные аномалии, у женщины **можно заподозрить** опухоль⁹.

Ещё одна ситуация, способная исказить результат НИПС, — синдром **«исчезнувшего близнеца»**, то есть беременность двойней с последующей гибелью одного из плодов на раннем сроке. **Фетальная ДНК** погибшего близнеца **продолжает** поступать в кровотоки беремен-

Краткий курс клинической генетики

Числовые хромосомные аномалии в большинстве случаев возникают **спорадически** независимо от образа жизни будущих родителей или их этнической принадлежности. С возрастом частота их встречаемости существенно **увеличивается**³. Основной механизм их возникновения — **нерасхождение хромосом** во время гаметогенеза и оплодотворения. Наиболее клинически значимые из этих отклонений перечислены ниже.

- Трисомия 21 (синдром Дауна) — наличие части или целой дополнительной хромосомы 21.
- Трисомия 18 (синдром Эдвардса) — наличие части или целой дополнительной хромосомы 18.
- Трисомия 13 (синдром Патау) — наличие части или целой дополнительной хромосомы 13.
- Трисомия X (синдром XXX) — у девочек наличие дополнительной хромосомы X.
- Дисомия Y (синдром XYY) — у мальчиков наличие дополнительной хромосомы Y.
- Синдром Клайнфельтера (XXY) — у мальчиков наличие дополнительной хромосомы X.
- Моносомия X (синдром Шерешевского–Тёрнера) — у девочек отсутствие одной из хромосом X.

Причинами хромосомных аномалий могут быть **сбалансированные перестройки** у будущих родителей, когда хромосомы обмениваются своими плечами, длинными или короткими. Внешних проявлений у их носителей нет — количество генетического материала осталось прежним, изменилась только его локализация.

В числе подобных перестроек выделяют **робертсоновские транслокации**, когда длинные плечи двух хромосом сливаются в одну-единственную. Это происходит в акроцентрических хромосомах, у которых центромера «сдвинута» настолько, что их короткие плечи очень малы и не несут клинически значимой информации. Потеря этих мелких плеч не оказывает отрицательного влияния на организм. Гораздо реже встречаются другие цитогенетические аномалии, приводящие к трисомиям, такие как **кольцевые хромосомы** или мозаицизм.

НИПС **не позволяет** точно диагностировать проблему с хромосомой — он выявляет только риск её аномалии. Например, этот метод не позволяет различить наличие дополнительной хромосомы 21, робертсоновскую транслокацию с вовлечением этой хромосомы или мозаицизм высокого уровня. Выявление **механизма хромосомной аномалии** важно для определения риска рецидива и подчёркивает важность диагностического тестирования после НИПС⁴.

[**Опухоли, трансплантация органов, лечение стволовыми клетками — противопоказания к проведению НИПС, поскольку будет оценён хромосомный набор не плода, а опухоли или пересаженной ткани.**]

ной по меньшей мере несколько недель, и если у него была трисомия, то НИПС даст **ложноположительный** результат²².

Не менее значимым и обсуждаемым ограничением теста служит **избыточная масса тела** или **ожирение** беременной. Многочисленные исследования установили связь между увеличением веса женщины и снижением ФФ, о чём сообщают многие поставщики тестов. Некоторые производители даже указывают ограничение — индекс массы тела (ИМТ) пациентки не должен превышать **30 кг/м²**.

Есть и прямые «ограничения по массе»: так, DFMS указывает **90 кг** как границу, за которой наблюдают снижение точности результатов НИПС²³, а SOGC отмечает более чем **10%** по-call-результатов при весе женщины **110 кг** и более²⁴. Это может быть объяснено **избытком адипоцитов**, подвергающихся апоптозу, и **эффектом дилюции** из-за увеличения объёма материнской крови. Иными словами, высок риск ошибочно проанализировать только внеклеточную ДНК **самой** беременной.

Если часть медицинских сообществ постулирует, что НИПС не может быть **тестом выбора** у беременных с лишним весом, то другие настроены менее радикально. Они предупреждают о потенциальной целесообразности **повторного забора** крови или предлагают лабораториям заранее брать **большее количество** крови у таких пациенток. Однако следует помнить, что ожидать резкого повышения ФФ при исходно низком результате не стоит даже при повторном взятии через несколько недель, поскольку в любом случае увеличение ФФ с 10-й по 20-ю неделю беременности происходит с еженедельным приростом всего на **0,083–0,32%**²⁵.

В случае беременности, наступившей с помощью **ЗКО**, в том числе с использованием **донорского** материала, и при **суррогатном** материнстве выполнение НИПС, основанного на **количественной** оценке, **не противопоказано**. При тестиро-

вании с оценкой SNP также совершенно необходим анализ крови женщины, чья яйцеклетка дала начало эмбриону.

Специальная подготовка к взятию крови для НИПС **не требуется** — часто даже рекомендуют лёгкий нежирный завтрак. Есть только один нюанс: при лечении низкомолекулярными **гепаринами** необходима краткосрочная отмена препарата или сдача крови **перед следующим** его введением. Предполагают, что гепарин не только ингибирует реакции при подготовке пробы, но и снижает апоптоз трофобластов²⁶. То же самое касается и терапии **ВИЧ** — необходимо взятие крови **перед очередным** приёмом антиретровирусного препарата. Несоблюдение этих условий может повлиять на технологический процесс и привести к **невозможности** выполнения теста на лабораторном этапе²⁷.

Мозаичные картины

Отдельного рассмотрения в **контексте ограничений НИПС** заслуживает мозаицизм — присутствие клеток с **разным хромосомным набором** в одном организме. Он возникает уже после образования зиготы, когда часть клеток начинает делиться с ошибкой — с нерасхождением хромосом²⁸.

Хромосомный набор может быть разным:

- в организме матери — материнский мозаицизм (ММ);
- у плода — истинный фетальный мозаицизм (ИФМ);
- в плаценте — ограниченный плацентой мозаицизм (ОПМ).

Иногда отличающиеся клеточные линии присутствуют **одновременно у плода и в плаценте** — такой мозаицизм служит **подвидом ИФМ**²⁹. При ОПМ и ММ результаты НИПС **могут быть ложноположительными**, а при ИФМ — ложноотрицательными³⁰.

При ОПМ чаще выявляют **трисомию 13** и **моносомию X**, чем **трисомию 18** или **21**.

Сам плод при этом, как правило, не имеет хромосомных аномалий. Отсутствие у него **УЗ-маркёров** косвенно указывает на то, что обнаруженные генетические варианты имеют плацентарное происхождение.

В этой ситуации возможно выполнение **ИПД** с получением амниоцитов или пуповинной крови плода — именно так можно **оценить состояние самого плода**, а не плаценты²². Важно объяснить беременной: риск прерывания гестации вследствие амниоцентеза не превышает **0,1%** и актуален, как правило, **только в течение последующих 2 нед.** Нужно также подчеркнуть, что ИПД никогда не будет предложена ей необоснованно³¹.

Подтвердить ОПМ можно при помощи биопсии плаценты. Впрочем, есть мнение, что при ОПМ более чувствителен НИПС, чем **цитогенетический анализ**. Объясняют это «ограниченностью» забора материала: при плацентоцентезе исследованию подлежит лишь ДНК из **конкретного места** взятия, тогда как внеклеточная ДНК клеток трофобласта в **материнском кровотоке** «представляет» все области плаценты. Отметим, что из-за ОПМ результаты НИПС могут быть своего рода «пограничными» — не выходить за доверительный интервал, а находиться буквально на его границах.

«Нестандартные трисомии» у плода **несовместимы** с жизнью — такие беременности прерываются ещё на ранних сроках, обычно до 10 нед гестации. Выживание с этими аномалиями возможно только при наличии мозаицизма³². Именно поэтому **97%** таких трисомий, обнаруженных по результатам полногеномного НИПС, **при отсутствии изменений на УЗИ** будут представлены ОПМ³³.

Однако при «нестандартных трисомиях» ОПМ может быть связан с **задержкой роста плода (ЗРП)**, преэклампсией и риском преждевременных родов⁹. Наличие ЗРП или осложнённого течения беременности при ОПМ во многом зависит от вовлечённой хромосомы. Наиболее **неблагоприятные варианты** — трисомии по хромосомам **2, 3, 7, 13, 15, 16** и **22**, при этом значительное количество случаев приходится на **трисомию 16**. При подозрении на ОПМ рекомендован тщательный **УЗ-мониторинг роста плода**³².

Иногда ОПМ может быть свидетельством **однородительской дисомии**

НИПС на берегах Невы

В декабре 2018 года в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии (НИИ АГиР) им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург) был внедрён НИПС, разработанный в сотрудничестве с ООО «НИПТ» и получивший название «НеваТест». Это полногеномный тест, способный выявлять изменение количества наследственного материала по любой хромосоме. Его результаты обрабатываются с помощью собственных сертифицированных биоинформатических протоколов.

В настоящее время этот тест выполнен более чем у 4000 женщин. Полученное соотношение уровня ФФ и веса беременной **согласуется** с общепризнанными — чем выше индекс массы тела, тем ниже ФФ. Из-за этого у 17 из 2345 женщин, у которых известен исход беременности, не смогли получить результат после взятия первичного образца — потребовался повторный забор крови.

Высокий риск трисомии обнаружен у 76 плодов, большая часть из них имели высокий риск также по данным комбинированного скрининга. Большинство пришлось на «**основные трисомии**»: 45 — на хромосому 21, по пять случаев — на хромосомы 18 и 13. Аномалии половых хромосом были выявлены в **трёх** случаях — по одному для моносомии X, трисомии X и дисомии Y.

Все случаи синдрома Дауна и нарушений числа половых хромосом были **подтверждены** при амниоцентезе. При верификации обнаруженных 10 случаев синдромов Эдвардса и Патау результаты ИПД подтвердили трисомии только в восьми случаях (по четыре на каждое состояние), то есть имеется по одному **ложноположительному** результату по хромосоме 18 и по хромосоме 13. Были выявлены и «**нестандартные находки**»: по одному случаю трисомии по хромосомам 2, 5, 9, 10, 12, 19 и 22, два эпизода трисомии по хромосоме 20 и шесть — по хромосоме 16. Кроме того, были обнаружены **риски моносомии** по хромосомам 21 и 18 и риск множественной анеуплоидии — все по одному случаю.

Из перечисленных ситуаций хромосомные аномалии были **подтверждены** у плода в случаях подозрения на трисомию по хромосоме 2 (также были обнаружены структурные изменения на УЗИ II триместра), трисомию по хромосоме 22 (беременность самопроизвольно прервалась) и моносомию хромосомы 18 (у плода была выявлена делеция длинного плеча этой хромосомы). ИПД при риске трисомии 16 была выполнена только в двух случаях — аномалия подтвердилась у одного плода. Во всех остальных случаях, включая ложноположительные результаты по «основным трисомиям», мог иметь место **ограниченный плацентой мозаицизм**.

[Особенности митохондриальной ДНК позволяют анализировать её полную последовательность после выполнения полногеномного НИПС, не прибегая к дополнительным лабораторным этапам.]

Для НИПС «НеваТест» характерен один из самых низких процентов post-call-результатов — **менее 0,5%**, что служит его **преимуществом**. Заключение не было выдано только 11 пациенткам (0,47%) — в пяти образцах пол плода так и не был определён, три беременные отказались от повторного исследования, ещё у трёх женщин уровень ФФ в образце так и остался ниже 4%, что недостаточно для анализа.

Полногеномный НИПС может быть информативен и в отношении **акушерских осложнений**. В кровотоке беременной содержатся фрагменты её ДНК, в том числе митохондриальной, а также могут присутствовать элементы ДНК инфекционных агентов (например, вирусов) и опухолей. Анализ этих последовательностей — многообещающее научное направление, важное для отдела геномной медицины НИИ АГиР им. Д.О. Отта³⁴.

В частности, благодаря особенностям **митохондриальной ДНК** — её сравнительно малому размеру и большому числу копий в плазме крови бе-

ременной — имеется возможность анализировать её **полную** последовательность после выполнения полногеномного НИПС, не прибегая к дополнительным лабораторным этапам. Она представляет интерес в отношении осложнений беременности, таких как **преждевременные роды**, поскольку по своим свойствам митохондриальная ДНК служит маркёром воспаления.

Митохондриальную ДНК обнаруживают в крови как при нормальной беременности, так и при осложнённой, но в последнем случае её содержание **увеличено**. Кроме того, изменения в митохондриальной ДНК могут быть ассоциированы с рядом **заболеваний**, например с атрофией зрительных нер-

вов Лебера и некротизирующей подострой энцефалопатией Ли. Они важны и для популяционных исследований.

С помощью «НеваТест» было проанализировано **645 образцов** крови беременных — исследование показало, что митохондриальная ДНК может быть использована как маркёр «загрязнения» образца материнскими фрагментами ДНК, то есть для **контроля качества** определяемой ФФ. Помимо этого анализ может быть использован как «**скрининг**» возможных митохондриальных заболеваний, то есть служить поводом для дальнейшего диагностического поиска³⁵.

Продолжаются исследования в области применения НИПС как теста, позволяющего в числе прочего оценить **вирусную нагрузку** у беременной. Например, в некоторых образцах плазмы крови были обнаружены последовательности ДНК вирусов, которые могут быть **тератогенными** в отношении протекающей беременности, — цитомегаловируса, парвовируса В19, вируса ветряной оспы.

(ОРД) плода — состояния, когда **обе копии хромосомы** унаследованы **от одного родителя**. Это может быть следствием исправления ошибки при делении, в результате которой из случайно сформировавшейся клетки с двумя копиями хромосомы от одного родителя и одной копией от другого образуются **разные клоны**.

- Часть клеток **не может удалить лишнюю хромосому** и даёт начало плаценте и/или плоду с трисомией.

- В других клетках **остаётся пара хромосом от одного родителя**, что приводит к ОРД плода и/или плаценте.

Наиболее «опасными» для ОРД считают выявленные на НИПС трисомии по хромосомам 6, 7, 11, 14, 15, 20^{9,36}.

ИФМ составляет от 5,76 до 12% случаев мозаицизма³⁷. Если трисомия присутствует в тканях плода, она может быть ассоциирована с УЗ-аномалиями или даже летальным фенотипом — в зависимости от пропорций клеток с мозаицизмом²⁹. Однако в то же время встречаются беременности с **нормальными заключениями УЗИ** I триместра и ИФМ³³.

[Некоторые специалисты предлагают делать НИПС вместе с УЗИ I триместра, другие — НИПС и полный комбинированный скрининг, а третьи — назначать НИПС лишь при результатах последнего в «серой зоне».]

Степень ММ часто коррелирует с **выраженностью фенотипических нарушений**. Так, «низкопроцентный» ММ не всегда заметен внешне, при этом он вполне может исказить результаты НИПС. Особенно часто это наблюдают при синдроме Шерешевского—Тёрнера*. Согласно итогам научной работы, у 8% пациенток после кариотипирования был установлен **ложноположительный результат**, то есть мозаицизм на самом деле «принадлежал» беременной, а не плоду или плаценте. В другом исследовании уже 12,5% эпизодов выявленной по НИПС моносомии X были сопряжены с ММ⁹.

Важно информировать пациенток о существовании подобного механиз-

ма получения ложных результатов при НИПС²². Использование дополнительных методов биоинформатической статистики, основанных на оценке длины молекул внеклеточной ДНК, отчасти позволяет решить эту проблему — материнские фрагменты в среднем немного длиннее, чем фрагменты ДНК плаценты.

Вопросы консультации

НИПС — высокотехнологичное исследование со множеством особенностей и лимитирующих факторов. Назначение теста требует как **готестовой**, так и **полстестовой** консультации специалиста, будь то врач-генетик или акушер-гинеколог. Крайне важно, чтобы консультант хорошо понимал, как **работает** тот или иной тест, его **преимущества и ограничения**, чтобы он мог предоставить точные **рекомендации** и грамотно **интерпретировать** результаты.

Пациенткам необходимо разъяснить все биологические аспекты, которые мо-

Бесспорно одно — НИПС **не заменяет и не исключает** УЗИ I триместра, поскольку это единственный способ выявить **структурные аномалии** у плода, которые возникают не только при хромосомных аномалиях, но и при **других генетически и негенетически обусловленных состояниях**. Важно также предоставлять беременным информацию о **возможностях** НИПС, которые доступны, но пока относятся скорее к исследовательским, например о тестировании на микрохромосомные перестройки³⁸.

- НИПС — не диагностический тест; он позволяет **определить риск** наличия хромосомной аномалии.

- НИПС, как и любой скрининг, **неизбежно связан** с ложноположительными и ложноотрицательными результатами, несмотря на их редкость.

- НИПС **не заменяет и не отменяет** необходимость других пренатальных методов исследования, включая УЗИ и ИПД.

- При выявлении высокого риска по результатам НИПС **обязательна** консультация врача-генетика для решения о назначении ИПД и выборе метода оценки плодного материала.

- Для пациентов с аномалиями на УЗИ **необходима** ИПД вместо НИПС. Исключением могут быть ситуации с наличием противопоказаний к ИПД³⁹.



НИПС служит **ёмким скрининговым инструментом**, позволяющим одновременно получать информацию о состоянии здоровья матери и плода. Для полной оценки многих его функций всё ещё необходимы независимые клинические исследования, однако уже сейчас нельзя недооценивать его пользу и широту возможностей. В рамках **непрерывного медицинского образования** необходимо информировать врачей обо всех актуальных аспектах современных генетических тестов, чтобы специалисты могли использовать **весь потенциал НИПС**. **SP**

Работа выполнена при поддержке темы ПНИ №AAAA-A2Ф-12ФФ4139ФФ28-Ф.

Библиографию см. на с. 82–87.

* При мозаичной форме синдрома Шерешевского—Тёрнера (кариотип 45,ХФ/46,XX или 45,ХФ/47,XXX) у пациенток возможно сохранение фертильности и нет ярких внешних проявлений заболевания.

ВСЕМИРНАЯ НЕДЕЛЯ ИММУНИЗАЦИИ — 2022

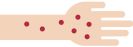
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ



ВАЗ* утвердила **Программу действий в области иммунизации** до 2030 года (ПДИ-2030).

Основная цель — **сокращение заболеваемости и смертности**, обусловленных инфекциями (включая **репродуктивно значимые**), для которых разработаны вакцины. Охват вакцинацией против **краснухи** и **кори** в РФ достигает целевых показателей (и даже превышает их!). Однако уровень иммунизации против **ВПЧ** у нас в стране, как и в мире, — **крайне низкий**.

КРАСНУХА¹



173
страны

внедрили вакцину против краснухи на общенациональном уровне к концу 2019 года

71%

составил глобальный охват вакцинопрофилактикой



НЕИЛЛЮЗОРНАЯ ОПАСНОСТЬ ВУИ**

ДО 12 НЕД

самый неблагоприятный прогноз, вероятность вертикальной трансмиссии достигает 80%, а ВПР — 85%

12–30 НЕД

риск вертикальной трансмиссии ниже, грубых мальформаций, характерных для ВПР, нет

98%

достиг охват годовалых детей вакцинацией и против краснухи, и против кори в РФ в 2019 году^{2,3}



КОРЬ¹



178
стран

включили вакцинацию против кори в программы плановой иммунизации

71%
детей

иммунизированы в соответствии с национальными календарями прививок

до 55
лет

рекомендованы вакцинация и ревакцинация против кори
После оценки индивидуального риска инфицирования

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА¹



В 2006
году

появилась вакцина от ВПЧ

106
государств

внедрили вакцинопрофилактику к 2020 году

15%

составил глобальный охват вакцинопрофилактикой

1/3
стран

вакцинируют и мальчиков

на 2024
год

запланировано включение вакцины от ВПЧ в Национальный календарь прививок РФ

ОПЕРАЦИЯ «ЭЛИМИНАЦИЯ»

2020 год

ВАЗ приняла глобальную стратегию по ускорению элиминации РШМ, целевые показатели которой должны быть достигнуты к 2030 году

90%

составляет целевой охват вакцинацией против ВПЧ

70%

женщин в возрасте 35 лет и повторно в возрасте 45 лет должны быть охвачены скринингом

90%

пациенток с заболеванием шейки матки должны получить лечение



КАНДИДАТ НА ЛИКВИДАЦИЮ

Корь — следующий кандидат **на ликвидацию** (после натуральной оспы и чумы крупного рогатого скота). Заболеваемость и смертность снизились, но **локальные вспышки** полностью прекратить не удалось



ГЕСТАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

В I ТРИМЕСТРЕ

поражение ЦНС, сердечно-сосудистые нарушения, выкидыш, замершая беременность, антенатальная гибель плода

НА ПОЗДНИХ СРОКАХ

преждевременные роды, воспалительные состояния новорождённых (пневмония, энцефалит, бронхит, энтероколит, пиодермия и др.)

ВЫВОД:

Цель Всемирной недели иммунизации (в этом году она проходила 24–30 апреля) — напоминание о важности использования **вакцин**. Несмотря на их доступность, большинство стран до сих пор **не достигли целевых показателей охвата вакцинопрофилактикой**.

* ВАЗ — Всемирная ассамблея здравоохранения ** ВУИ — внутриутробное инфицирование

1. ВОЗ. Охват иммунизацией. 2020. — URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.

2. Our World in Data. Share of one-year-olds vaccinated against rubella (RCV1), WHO, UNICEF, 2019. — URL: <https://ourworldindata.org/grapher/rubella-vaccination-coverage>.

3. Our World in Data. Share of one-year-olds vaccinated against measles, WHO, UNICEF, 2019. — URL: <https://ourworldindata.org/grapher/share-of-children-vaccinated-against-measles>.