

Status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

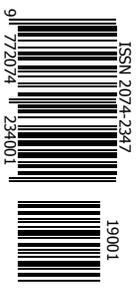
#1 [54] 02 / 2019 / StatusPraesens



тема
№

Акушерство: нужна ли виртуозная импровизация в эпоху клинических протоколов?

Клинически рекомендованное мышление: действовать по шаблону или по наитию? • Диагностическая «мистификация»: кандидозный вульвовагинит или аллергия? • Утеротоники: рекомендации ВОЗ (2018) • Исследование ASPRE: что добавить к «золотому стандарту» прогнозирования преэклампсии? • Шейка матки как «врата» репродуктивной системы • Лейкоцитоз при выписке из роддома: маркер неблагоприятия или камень преткновения? • Поздний выкидыш или преждевременные роды? Нормы морали и законодательство • Клинический случай: пролонгирование беременности у женщины с разрывом матки





Уважаемые коллеги!

Мы живём в эпоху перемен. Бурное **развитие науки** в конце XX и начале XXI века, изучение генетических и молекулярных основ болезней, появление новых терапевтических методов и высокотехнологичных хирургических вмешательств заставляют врача постоянно сопоставлять **традиционные** представления с **новой** информацией.

Принять **верное решение** бывает чрезвычайно сложно, особенно когда речь идёт о здоровье матери и ребёнка, о судьбе женщины и её репродуктивных планах. **Непременное правило** для всех врачей — не навредить пациентке, не применять необоснованных методик, отделять действительно нужное от анахронизмов.

Опираясь на собственный опыт, могу сказать, что акушеры-гинекологи, в каком бы регионе им ни приходилось трудиться, сталкиваются с одними и теми же проблемами. Борьба за **репродуктивный потенциал** приобрела особую значимость в условиях «демографической ямы». Для решения проблемы сделано многое: резко снижен уровень материнской и перинатальной смертности, меньше стало абортот, развивается (хотя и не так быстро, как хотелось бы) гормональная контрацепция. Приятно, что Нижегородская область вносит свою лепту в эти **позитивные перемены**, а Дзержинский перинатальный центр, начавший работу в 2015 году, стал первым построенным в рамках федеральной программы развития таких учреждений в стране.

Впереди у нас огромная работа, **задач на будущее много**. Нет никаких сомнений, что **движение вперёд** возможно, если каждый практикующий врач будет работать, сочетая классические акушерские подходы с современными технологиями перинатальной медицины.

Желаю вам успеха, здоровья, оптимизма и позитивных эмоций!

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии
ФДПО Приволжского исследовательского
медицинского университета Минздрава России,
докт. мед. наук, проф. **Н.Ю. Каткова**

Status

гинекология акушерство

#1 [54] 02 / 2019 / 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 Радзинский

Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

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

Арт-директор: Лина Разгулина

Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов

Заместители редакционного директора: канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская,
Хильда Юрьевна Симоновская, Ольга Александровна Быкова

Ответственный редактор номера: канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская

Аппарат ответственного секретаря редакции: Мария Викторовна Кириченко, Надежда Михайловна Васильева, Татьяна Алексеевна Николаева

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

Медицинские и литературные редакторы: Хильда Симоновская, Ольга Быкова, Юлия Бриль, Ольга Раевская,
Ирина Ипастова, Мила Мартынова, Олег Лищук, Сергей Дьяконов, Елена Морозкина, Юлия Ермакова

Препресс-директор: Наталья Лёвкина

Выпускающий редактор: Марина Зайкова

Вёрстка: Юлия Скуточкина, Галина Калинина, Дмитрий Амплеев

Инфографика: Вадим Ильин, Елена Шибяева, Лидия Веллес, Юлия Крестьянинова, Борис Митин

Корректоры: Елена Сосегова, Анастасия Валентей

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

Отдел 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 9, 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 — 28 февраля 2019 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 «ИПК Парето-Принт», 170546, Тверская область, промышленная зона Боровлёво-1, комплекс №3А, www.pareto-print.ru. Заказ №0394/19 / Приланные 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 Разгулина. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock/FOTODOM, ТАСС-фото, iStock, Фотобанк Лори, МИА «Россия сегодня», Depositphotos.com.

© ООО «Статус презенс»

© ООО «Медиабюро Статус презенс»

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

raeesence

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)
Айламазян Эдуард Карпович (С.-Петербург)
Аксёненко Виктор Алексеевич (Ставрополь)
Артымук Наталья Владимировна (Кемерово)
Баранов Алексей Николаевич (Архангельск)
Бахалова Наталья Васильевна (Калининград)
Башмакова Надежда Васильевна (Екатеринбург)
Белоцерковцева Лариса Дмитриевна (Сургут)
Бреусенко Валентина Григорьевна (Москва)
Бурдули Георгий Михайлович (Москва)
Гагаев Челеби Гасанович (Москва)
Газазян Марина Григорьевна (Курск)
Галина Татьяна Владимировна (Москва)
Гаспаров Александр Сергеевич (Москва)
Гончаревская Зоя Леонидовна (Москва)
Григорьева Елена Евгеньевна (Барнаул)
Гридчик Александр Леонидович (Москва)
Гус Александр Иосифович (Москва)
Доброхотова Юлия Эдуардовна (Москва)
Жаркин Николай Александрович (Волгоград)
Занько Сергей Николаевич (Витебск, Беларусь)
Захарова Нина Ивановна (Московская обл.)
Иванов Игорь Исаакович (Симферополь)
Каминский Вячеслав Владимирович (Киев, Украина)
Карпенко Сергей Николаевич (Брянск)
Кира Евгений Фёдорович (Москва)
Костин Игорь Николаевич (Москва)
Краснопольский Владислав Иванович (Москва)
Кулавский Василий Агеевич (Уфа)
Курцер Марк Аркадьевич (Москва)
Локшин Вячеслав Нотанович (Алматы, Казахстан)
Мальцева Лариса Ивановна (Казань)
Манухин Игорь Борисович (Москва)
Маринкин Игорь Олегович (Новосибирск)
Милованов Андрей Петрович (Москва)

Новиков Борис Николаевич (С.-Петербург)
Оразмурадов Агамурад Акмамедович (Москва)
Ордянец Ирина Михайловна (Москва)
Пасман Наталья Михайловна (Москва)
Пекарев Олег Григорьевич (Новосибирск)
Пенжоян Григорий Артёмович (Краснодар)
Пестрикова Татьяна Юрьевна (Хабаровск)
Подзолкова Наталия Михайловна (Москва)
Посисеева Любовь Валентиновна (Москва)
Прилепская Вера Николаевна (Москва)
Протопопова Наталья Владимировна (Иркутск)
Рыжков Валерий Владимирович (Ставрополь)
Рымашевский Александр Николаевич (Ростов-на-Дону)
Савельева Галина Михайловна (Москва)
Салов Игорь Аркадьевич (Саратов)
Сахаутдинова Индира Венеровна (Уфа)
Семятов Саид Дмитриевич (Москва)
Серов Владимир Николаевич (Московская обл.)
Серова Ольга Фёдоровна (Москва)
Сидорова Ираида Степановна (Москва)
Сичинава Лали Григорьевна (Москва)
Табакман Юрий Юрьевич (Москва)
Ткаченко Людмила Владимировна (Волгоград)
Тотчиев Георгий Феликсович (Цхинвал, Южная Осетия)
Трубникова Лариса Игнатьевна (Ульяновск)
Туманова Валентина Алексеевна (Москва)
Уварова Елена Витальевна (Москва)
Фаткуллин Ильдар Фаридович (Казань)
Фролова Ольга Григорьевна (Москва)
Фукс Александр (Нью-Йорк, США)
Хамошина Марина Борисовна (Москва)
Хомасуридзе Арчил Георгиевич (Тбилиси, Грузия)
Цхай Виталий Борисович (Красноярск)
Шалина Раиса Ивановна (Москва)
Шварёв Евгений Григорьевич (Астрахань)

STATUS Pra

гинекология акушерство бе

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

7

СЛОВО ГЛАВНОГО
РЕДАКТОРА

«Новости нужно не слушать, а переживать...»

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Рагзинский о будущем, которое уже наступило

10

НОВОСТИ

13

МЕДПОЛИТ

«Пациент скорее жив, чем мёртв...»

Интервью с зав. отделением патологии беременности республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан Нариманом Рустэмовичем Ахмадеевым

Иванов А.В.

18

Рекомендовано мыслить

Клинические рекомендации vs клиническое мышление: дискуссии закончены?

Рагзинский В.Е., Князев С.А., Маклецова С.А.

23

УГОЛОК ЮРИСТА

Медиаторы торможения

Интервью с управляющим партнёром юридической группы «Ремез, Печерей и партнёры» Анжеликой Павловной Ремез

Иванов А.В.



В отличие от экспертов качества медицинской помощи, к которым предъявляют довольно строгие требования (что, впрочем, не спасает от претензий к уровню их подготовки), в отношении медиаторов ограничений немного. Такую деятельность можно вести вообще на непрофессиональной основе, и в этом случае все условия — возраст не менее 18 лет, полная дееспособность и отсутствие судимости. Правда, в законе есть указание, что не могут быть медиаторами лица, находящиеся на государственной и муниципальной службе, а по заключению Совета судей РФ — и судьи в отставке.

29

VIA SCIENTIARUM

Ближе к природе

Физиологические методы коррекции фолатного дефицита

Ших Е.В., Лищук О.В.

34

Per aspera ad ASPRE

Прогнозирование преэклампсии — новые подходы

Зазерская И.Е., Емельяненко Е.С., Дьяконов С.А.

45 ДИСКУССИОННЫЙ
КЛУБ



52

59 РАБОТА НАД
ОШИБКАМИ

67 CONTRA-VERSION

74

84

Уроки предсказания

Прогнозирование, профилактика и ранняя диагностика задержки роста плода. Обзор методов с акцентом на мировые рекомендации

Дегтярёва Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г.

Максимум возможностей по профилактике нарушений имплантации или инвазии трофобласта сосредоточен в прегравидарном периоде. Действовать следует «от обратного»: поскольку негативное влияние на указанные процессы могут оказать дисгормональные состояния, воспалительные процессы, а также дефицит фолатов и сформировавшаяся на их фоне гипергомоцистеинемия, необходимо ещё до зачатия скомпенсировать имеющиеся место нарушения.

Откладывать незачем

Микроскопия влажной мазки во время приёма пациентки: опыт коллег из Калининграда

Бахалова Н.В., Пашов А.И., Палий П.Н., Карпун Л.В., Бахалова Г.Е., Губерницкая С.В.

Каждой — по потребностям!

От обезличенной витаминoproфилактики — к персонализированной нутритивной поддержке

Ших Е.В., Бриль Ю.А.

Ставка на лидера

Пероральные пробиотики: многообещающее решение гестационных и неонатальных проблем

Бриль Ю.А.

Не всегда то, что кажется, — истина

Вульвовагинальная атрофия в постменопаузе: когда оправдан системный подход?

Балан В.Е., Ипастова И.Д.

«Я самый рациональный, здравомыслящий агностик, ни во что не верящий, кроме чуда»

Интервью с засл. деятелем науки РФ, членом-корр. РАН, проф. Виктором Евсеевичем Радзинским

Апасова Е.М.

status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

89 ПЕХТ-ПРОСВЕТ

Последний форпост

Шейка матки как «врата» репродуктивной системы: вклад в механизм преждевременных родов

Манухин И.Б.

99 РОДЗАЛ



Великая тайна крови

Как и зачем обследуют женщин перед выпиской после нормальных родов
Князев С.А., Жилинкова Н.Г.

Мотиваций для откладывания выписки может быть несколько. С одной стороны, практикующий специалист искренне считает, что спасает родильницу от возможных проблем, с другой — защищает себя от обвинений в халатности на случай послеродовых осложнений. И тех, и других медицинский работник начинает опасаться, когда результаты выполняемых перед выпиской обследований отличаются от «нормальных», однако эти границы в каждом учреждении свои, их озвучивают акушеру-гинекологу, приходящему в данное ЛПУ, как аксиому.

106

Выбор есть

Карбетоцин в профилактике послеродовых кровотечений

Дьяконов С.А., Бриль Ю.А.

111 CASUISTICA

Предотвращая беду

Пролонгирование беременности у женщины с разрывом матки по рубцу
Шмидт А.А., Тимофеева Н.Б., Соломко Д.В., Гайворонских Д.И., Егорова А.А.

114

Важен каждый день

Волков Р.В.

116

За аллергической завесой

Трудности диагностики вульвовагинитов, вызванных *C. non-albicans*: разбор клинического случая

Раевская О.А., Дьяконов С.А., Быкова О.А.



Типичные клинические характеристики при заболеваниях вульвы чаще всего неспецифичны: жжение и зуд наружных половых органов присущи большинству из них вне зависимости от этиологии. Дополнительные трудности дифференциальной диагностики сопряжены с вторичными нарушениями — расчёсами, изъязвлением, инфицированием. Сбор анамнеза — важнейший этап при установлении причины вульвовагинита. Однако информация о наличии у пациентки аллергических заболеваний может привести к задержке с постановкой диагноза.

120 ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

«НОВОСТИ НУЖНО НЕ СЛУШАТЬ, а переживать...»*

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский
о будущем, которое уже наступило



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

Глядя на **календарь конференций и семинаров**, посвящённых проблемам охраны здоровья женщин и детей, невольно думаешь — когда же работать? Мероприятия проходят чуть ли не еженедельно, выступающие — эксперты, чей авторитет не надо доказывать, темы докладов — одна важнее другой. Как успеть повсюду, чтобы не только узнать обо всех новостях, но и **осмыслить услышанное?**

Министр В.И. Скворцова очень верно охарактеризовала наше время: **«будущее, которое уже наступило»**. У этой фразы есть несколько смыслов. Один, который «лежит на поверхности»: сегодня врачам и пациентам стали **доступны высокие технологии**, о которых раньше никто и мечтать не мог. Второй, менее очевидный, но вытекающий из первого: **«люди будущего» — это мы сами**. Давно окончившие вузы, привыкшие работать, «как научили» (и как научились), — но уже не имеющие альтернативы тому, чтобы постоянно **впитывать новые знания** и приобретать умения, позволяющие лечить пациенток на современном, «цивилизованном» уровне. Мы не сторонние наблюдатели, мы — **участники прогресса...**

В конце 2018 года президент России В.В. Путин подписал чрезвычайно важный документ, который поставил точку в споре о статусе **клинических рекомендаций**. В течение многих лет главные специалисты настойчиво убеждали врачей: соблюдайте утверждённые протоколы лечения; мы живём в эру **показательной медицины**, а не личного опыта; частные мнения и советы коллег могут привести к выбору неправильной тактики, а расплачиваться за это придётся вашим пациентам. Нельзя сказать, что к этому никто не прислушивался — прислушивались. Но не все. Теперь **принципиальные изменения** внесены сразу в два федеральных закона — «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и «Об обязательном медицинском страховании».

Клинические рекомендации названы **основой для разработки** стандартов медицинской помощи (которые, в свою очередь, используют для формирования тарифов ОМС) и **критериев, применяемых при экспертизе** её качества. Неукоснительное выполнение требований этих документов становится прямой обязанностью каждого врача и одновременно обеспечивает его **правовую защищённость**. А это немаловажно, учитывая юридическую подкованность пациентов и их родственников, активность следователей и, конечно же, сложность нашей работы и **уникальность** каждой ситуации.

* Леонид Зорин «Римская комедия (Дион)».

Стоит обратить внимание, что клинические рекомендации, разработчиками которых остаются профессиональные сообщества, сохранили своё название. Это **не неизменные постулаты**, «отлитые в граните», а консенсус экспертов, обобщающий тезисы, для которых найдены научные доказательства в настоящий момент времени и которые **полежат ревизии** как минимум 1 раз в 3 года. Маяки, позволяющие наметить правильный путь и избежать ошибок.



Ещё одна тема, вызывавшая множество споров и по которой тоже принято ключевое решение, — **аккредитация специалистов и непрерывное медицинское образование** (НМО). Запаздывание нормативной базы и неоднократные передвижки сроков, с которых к врачам и средним медработникам будут предъявлять новые требования, стали причиной скепсиса: зачем нужно набирать баллы постоянно, если с тем же успехом можно пройти курсы повышения квалификации 1 раз в 5 лет. Однако нельзя забывать, что концепция развития НМО, подписанная министром здравоохранения в 2017 году, была **подтверждена майским указом** президента России №204.

Согласно федеральному проекту «Медицинские кадры России», количество специалистов, включившихся в систему НМО, должно составить в 2019 году 350 тыс. человек, а прошедших процедуру аккредитации — 10,5% от общего числа медработников. Более того, обсуждается предложение внести в 323-й закон пункт, предписывающий руководителям направлять на внеочередную аккредитацию врачей при несоответствии **оказанной медицинской помощи** критериям её качества. В основу которых, как уже сказано, положены клинические рекомендации.

Момент, о котором врачи знают мало: система подготовки кадров и аккредитации тесно связана с разработкой **профессиональных стандартов**. В про-

шлом году такие документы были приняты в отношении неонатологов и организаторов здравоохранения, в ближайшее время планируется утвердить требования и к акушерам-гинекологам. Компетенции, сформированные в процессе обучения, должны точно соответствовать профессиональным стандартам.



Клиническое мышление никуда не делось — ни стандарты, ни протоколы лечения **не предполагают превращения врача в робота**, слепо выполняющего заложенную в него программу. Да это и невозможно: точно так же, как устарел принцип Пастера «одно инфекционное заболевание — один возбудитель», стал неактуален и другой: «одна пациентка — одна болезнь». Сегодня мы имеем дело с **коморбидностью** — а это требует значительной широты кругозора.

Причин, по которым состояние здоровья дочерей куда хуже, чем у их матерей, много. Значение имеет и неблагоприятная **экология** городов, в которых живёт всё больше людей, и остающиеся в популяции **мутации** — «побочный эффект» усилий медиков, и **изменение стиля жизни**, включая «эколого-репродуктивный диссонанс», промискуитет, малоподвижность, избыточное питание и т.д. К сожалению, повлиять на это врач чаще всего не может — и это надо понимать.

Конечно, акушер-гинеколог обязан учитывать в своей работе всё, что так или иначе влияет на функционирование женской репродуктивной системы. Однако значит ли это, что он должен заниматься всеми проблемами сам? Конечно, нет! Сегодня нужна **«командная игра»**: знание эндокринологии, иммунологии, кардиологии или гематологии необходимо, прежде всего для того, чтобы вовремя направить пациентку к узкому специалисту, скорректировать лечение и добиться наилучшего результата. Лечащий врач выступает **в роли дирижёра**, показывающего, кому и когда вступать. Это ли не творчество?



Глобальная проблема, про которую говорят на всех без исключения акушерско-гинекологических конгрессах, — **ожирение**, ассоциированное с множественностью заболеваний, в том числе с сахарным диабетом и осложнениями беременности. Наша страна догнала мирового лидера — США, **треть женщин** в которых имеют избыточную массу тела. К сожалению, эффективных национальных программ борьбы с этим «цунами XXI века» нет: единственный способ — **ограничение** потребления вкусной высококалорийной пищи и **увеличение двигательной активности** вместо того, чтобы всюду передвигаться на автомобиле. Но многие ли пациентки к этому готовы?

Все ли акушеры-гинекологи осознают **опасность** создавшегося положения? Судя по тому, что 65% случаев гестационного сахарного диабета в России **диагностируют лишь в III триместре**, — ответ отрицательный. А ведь соответствующие **клинические рекомендации были направлены** в регионы с письмом Минздрава ещё в 2013 году...



Не лучше обстоит дело и с **железодефицитными состояниями**. Одна из глобальных целей ВОЗ, которая должна быть достигнута к 2025 году, — **«сократить на 50% число случаев анемии у женщин репродуктивного возраста»**. Официальная рекомендация — «ежедневные добавки железа для всех **менструирующих женщин и девочек-подростков**, живущих в регионах с распространённостью анемии в этой возрастной группе 40% и более». По данным Росстата, в 2017 году анемия осложняла 255 родов из каждой тысячи. Наша страна подпадает под критерии ВОЗ, а значит, все пациентки должны получать с профилактической целью **30–60 мг элементарного железа** (что соответствует 150–300 мг сульфата железа, 90–80 мг fumarата железа или 250–500 мг глюконата железа) ежедневно на протяжении 3 мес в году подряд.

Кто должен назначать такие препараты? Приказ №572 предписывает акушерам-гинекологам применять их при анемии, осложнившей беременность, роды и послеродовой период, после обязательной **консультации тера-**

[Неукоснительное выполнение требований российских клинических рекомендаций становится прямой обязанностью каждого акушера-гинеколога и одновременно обеспечивает его правовую защищённость.]

певта или гематолога. А что касается небеременных, то напомним о существовании клинического протокола МАРС по прегравидарной подготовке.



Приведённые выше примеры (а это лишь малая часть того, с чем приходится сталкиваться ежедневно) заставляют задуматься о таком аспекте работы акушера-гинеколога, как **прогнозирование**. Предвидеть — значит иметь возможность управлять ситуацией. Однако как это сделать на практике? В целом можно выделить два подхода: **интегральный** и **таргетный** (целевой). Примером первого может быть **стратегия перинатального риска**, когда врач использует одну шкалу, основанную на ответах на довольно простые вопросы, чтобы правильно маршрутизировать беременную. Пример второго — более точная, но гораздо более сложная **оценка вероятности конкретного осложнения**: преэклампсии, тромбоза или сепсиса.

Легко убедиться, что существующие **клинические рекомендации** предусматривают лишь второй подход: структура документов, «привязанных» к коду МКБ, включает раздел о **профилактике конкретного состояния**. Однако врач не должен забывать известный тезис, что лечить нужно не болезнь, а **пациентку!** В уже процитированном выступлении В.И. Скворцова напомнила о **принципе четырёх «П»**: предикативности (выявлении предрасположенности), превентивности, персонализации и партисипативности (соучастии пациента в процессе лечения). Всё это должно быть соблюдено в комплексе.



Работа врача — одна из самых сложных: на кону стоит **жизнь и здоровье другого человека**. Стоит ли удивляться тому, что здравоохранение — одна из самых «зарегулированных» отраслей: общество хочет, чтобы хорошие результаты медицинской помощи были **гарантированы**, хотя это возможно не всегда. Поэтому у нас нет другого выбора, кроме как **постоянно учиться и честно делать своё дело**. Желаю вам успехов! **SP**





рекомендовано мыслить

Клинические рекомендации vs клиническое мышление:
дискуссии закончены?



Авторы: Виктор Евсеевич **Рагзинский**, засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, вице-президент РОАГ, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС); Сергей Александрович **Князев**, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, научный эксперт StatusPraesens; Светлана Александровна **Маклецова**, канд. мед. наук, исполнительный директор МАРС, директор журнала StatusPraesens (Москва)

В конце 90-х годов прошлого века словосочетания «клинический протокол», «алгоритм обследования», «стандарт лечения» и уж тем более «clinical guideline» **вызывали ожесточённые споры** специалистов, причём не только в аудиториях научных конференций или на коллегиях министерства здравоохранения, но и в оргинаторских. Может ли 10–15-страничный документ заменить столь тщательно взращиваемое в отечественной медицине **клиническое мышление** и исчерпывающе описать всё разнообразие стратегических и тактических решений у конкретных пациентов, столь непохожих один на другого? Такой прозападный подход в те времена казался по меньшей мере неразумным.

В подобного рода дискуссиях можно было отчётливо проследить одну особенность (которая сохраняется до сих пор!): за схематизированный подход в основном выступали **молодые врачи**, тогда как представители **старшего поколения** нередко упрекали «молодёжь» в незрелости того самого клинического мышления, стремлении облегчить процесс обучения и запоминания, а также критиковали за неуместное, по их мнению, желание упростить и рационализировать.

Тем не менее время показало, что мир был прав: clinical guidelines — единственный способ обеспечивать **одинаково высокое** качество медицинской помощи на территории любой страны, особенно такой протяжённой, как Россия. И отечественные клинические рекомендации уже почти приобрели статус **управляющих** документов, **обязательных** к исполнению.

Конец минувшего года для отечественной медицины оказался **переломным**. 25 декабря 2018 года президент РФ подписал два без преувеличения **эпохальных** документа — о внесении изменений в Федеральный закон №323-ФЗ «Об охране здоровья граждан» и Федеральный закон №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в РФ». Тем самым была подведена черта под многолетней дискуссией **о статусе клинических рекомендаций**. Теперь именно они лягут в основу **критериев качества медицинской помощи** и, следовательно, будут напрямую влиять на **оплату** оказанных услуг фондами ОМС. Иными словами, **отныне клинические рекомендации становятся обязательными к применению**.

Неужели дискуссию о противоборстве клинического мышления и протоколов можно закрывать? В целом — да, однако есть ряд моментов, которые действительно важно обсудить прежде, чем развернется в полную мощь **новая система** оценки качества и оплаты медицинской помощи. Ведь на самом деле речь идёт именно об этом — о новых правилах работы и её финансового вознаграждения.

Но сначала — об аргументах «старшего поколения».

А судьбы кто?

«...Двух одинаковых больных не бывает» — любимый постулат критиков шаблонов обследования и лечения. Из этого вполне логично следовало, что никакой алгоритм не может предусмотреть **всех** вариантов клинических ситуаций. Однако доводить логические построения до итогового вывода («одинаковое лечение двух больных скорее всего будет ошибочным») опытные коллеги обычно не спешили, имея в виду собственную «стандартизацию».

В повседневной рутинной работе именно специалисты старшего поколения требовали безусловного следования собственным **шаблонным указаниям**, не допуская никаких возражений, и, **сами того не замечая**, становились сторонниками стандартизированного подхода, причём далеко не в лучшем его выражении — навязываемые ими « типовые решения » были истиной в последней

инстанции, и никакого другого мнения старшие коллеги не допускали.

Более того, переходя из отделения в отделение, меняя одно учреждение на другое, начинающий врач привыкал, что «единственное правильное мировоззрение» **в каждом ЛПУ (своё)**, и никакие новые данные науки не могли разрушить этот монолит. Иногда лечебная и диагностическая парадигма менялась — но только вследствие очередной смены руководящего состава организации; чаще же присутствовала стагнация, которая длилась годами, если не десятилетиями.

Почему без них нельзя?

Наступивший век изменил реальность: новые методы диагностики и лечения, объём научных данных не просто возросли количественно — значительно увеличилась **скорость их обновления**. Параллельно с этим медленно, но верно нарастал **юридический прессинг** на врачебное сословие, на сегодня достигший невиданных масштабов. Теперь врачу необходимо не только лечить, но и уметь **доказывать правомочность своих действий**.

Жизнь и работа в условиях хаоса идей и воззрений, а также в атмосфере возрастающего давления стала причиной **желания иметь единый протокол** лечения или обследования — теперь уже всеобщий. Собственно, возникла потребность в таком документе (или документах), которому было бы легко следовать и который при условии его точного соблюдения снимал бы с врача ответственность. В целом той же логики придерживался и Минздрав — он последовательно издавал нормативные документы, обеспечивающие правовое поле для функционирования клинических рекомендаций, и участвовал в разработке требований к их созданию.

С самого начала этого созидательного процесса ему сопутствовала определённая неразбериха, иногда бюрократического толка. Например, неясность

существовала даже **в самом термине**: как правильно писать — «клинические рекомендации», «клинический протокол», «протокол лечения»? Помогли законодотворцы — в настоящее время в правовом поле существуют понятия «клинические рекомендации» и «протокол лечения».

Осознание недостатков

Со временем нормативных документов появлялось всё больше. Использование их в практической работе по разделу «Акушерство и гинекология» было связано, безусловно, с позитивными моментами, **существенно облегчающими работу**, — структурированный подход, соответствующий МКБ-10, конкретные схемы лечения, указанные дозировки и кратность введения препаратов. Однако есть ряд нюансов, действительно вызывающих негативные эмоции, и в первую очередь это относится к **сложности или вовсе невозможности** выполнения предписанных протоколами действий.

Например, есть **несколько** вариантов нормативных документов, посвящённых преждевременным родам*; дополнительно был разработан протокол по организации медицинской эвакуации. И эти документы не всегда согласованы между собой.

Ряд положений в этих документах (равно как и Приказ №572н) предполагают выбор вариантов врачебной тактики — в частности, допускают использование **и β-адреномиметиков** (гексопреналина), и **блокаторов рецепторов окситоцина** (атозибана), однако условия применения совершенно чётко наводят врача на мысль, что атозибан использовать предпочтительнее. Причина проста: в осложнениях и побочных эффектах у обеих групп препаратов указана гипергликемия, однако контроль концентрации глюкозы в крови каждые 4 ч (а транспортировка иногда занима-

* Клинический протокол «Преждевременные роды» (2016).

[Наступивший век изменил реальность: новые методы диагностики и лечения заболеваний, объём научных данных не просто возросли количественно — значительно увеличилась скорость их обновления.]

ет и больше), согласно этим нормативным документам, необходим только для β -адреномиметиков.

Вопрос о причинах такого неравенства остаётся открытым, однако потенциально созданные барьеры способны вызвать **практические сложности** — из-за высокой стоимости блокаторы рецепторов окситоцина закупают реже, чем β -адреномиметики. В итоге врач, который должен исполнить рекомендацию, сталкивается с реальностью — материальной составляющей для этого может и не быть.

[Можно понять моральную ответственность рабочей группы разработчиков рекомендаций: от них требуют создать не только научно безупречный, но и удобный для применения в любом учреждении документ.]

Другой пример некорректности утверждённых рекомендаций — некоторые требования по организации медицинской эвакуации, которые в полном объёме **невыполнимы**, поскольку в случае маточной активности (которая будет практически всегда) необходим непрерывный КТГ-мониторинг, но подобное оборудование не предусмотрено стандартами оснащения машин скорой медицинской помощи.

Таким образом, при анализе вышеприведённых ситуаций возникает ещё один вопрос, не имеющий ответа: кто должен обеспечивать исполнителя протокола всеми необходимыми для этого средствами?

Ещё сложнее соблюсти **несколько** клинических рекомендаций в случаях, когда возникает одновременно **больше одной проблемы**. К примеру, в уже упомянутых нормативных документах, посвящённых преждевременным родам, указано, что при разрыве плодных оболочек до 34 нед целесообразна **профилактика РДС плода** глюкокортикоидами. По времени процесс занимает около 2–3 сут, и на этот период назначают токолитическую терапию для пролонгирования беременности. Однако другие клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция: профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека» указывают, что преждевременный

разрыв плодного пузыря с безводным периодом более 4 ч относят к основным факторам риска **перинатальной передачи ВИЧ-инфекции** — и советуют быстро родоразрешать женщину; соответственно, на профилактику РДС времени у врача не остаётся.

При этом в протоколе по преждевременным родам наличие ВИЧ-инфекции у беременной не описано вообще, а в рекомендациях, посвящённых ВИЧ-инфекции, отсутствуют ситуации, при которых необходима профилактика РДС плода. **Что делать дежурному вра-**

чу, если в учреждение поступит ВИЧ-инфицированная женщина с только что излившимися околоплодными водами, например, в 28 нед беременности? Соблюсти обе клинические рекомендации **невозможно**, а приоритетность одного или другого документа не обозначена. Тупик.

Кстати, вместе оба документа содержат более 70 страниц текста, и в случае когда поступление такой беременной для конкретного учреждения — событие исключительное, то попытка изучить их за короткий период времени представляет собой непосильную задачу.

Таким образом, безусловно, утверждённым протоколам до настоящего времени присущи некоторые разногласия и несоответствия — и с этим приходится соглашаться.

Мы в начале пути

В действительности описанные коллизии — «детские болезни», присущие любому процессу на этапе становления. Основа современных клинических рекомендаций — **данные доказательной медицины**, однако собрать информацию наивысшей достоверности абсолютно для всех разделов невозможно. Разработчикам приходится складывать сложнейшую мозаику из различных источников и строить логические цепочки

из материалов мировой научной литературы с различной степенью достоверности.

Можно понять моральную ответственность рабочей группы разработчиков рекомендаций: от них требуют создать **не только научно безупречный, но и удобный** для применения в любом учреждении документ, который ещё и служит сборником заповедей — что можно и нельзя делать в той или иной клинической ситуации, исходя из действующих приказов и законов. Моисею было легко: после уничтожения первого экземпляра заповедей ему понадобилось лишь вытесать новые скрижали из камня и снова взойти с ними на гору Синай — текст в обоих случаях оставался заботой Бога. В нашей же профессии все записи — дело рук и интеллекта человеческих.

Создание клинических рекомендаций — процесс необычайно сложный: необходимо найти и обработать массивы информации, размещённой, как правило, в англоязычных научных библиотеках, а также знать российское законодательство и действующие приказы (далеко не все методики допущены к использованию в отечественном здравоохранении). К тому же нужно иметь не просто клиническое мышление, чтобы понять, как может развиваться заболевание в тех или иных условиях, надо уметь проецировать клиническую ситуацию на все возможные местные условия и предлагать оптимальный выход как в новейшем перинатальном центре, так и в стационаре I уровня.

Командный подход

Столь сложные требования показывают абсурдность попыток создания клинических рекомендаций **одним человеком**. Даже коллектив авторов, если он существует в условиях одного учреждения, не всегда в состоянии определить, какое из положений станет камнем преткновения в другой, резко отличной действительности. Скорость, с которой происходит обработка научных данных, и, соответственно, период устаревания прежних воззрений делают невозможным прежний порядок действий, когда соответствующие предписания внедряли годами и через несколько лет уточ-

няли и дополняли. Современные нормативные документы **пересматривают каждые 3 года**.

Возросший объём работы и широкий спектр нюансов требуют пересмотра самой процедуры разработки клинических рекомендаций — это должен быть не изолированный труд узкой группы специалистов, а совместное **коллективное взаимодействие разработчиков** из различных даже не учреждений, а регионов. Без максимально **широкого общественного обсуждения** с возможностью интеграции качественных предложений также обойтись довольно сложно, если стоит задача разрабатывать действительно крепкий документ.

Во время подобных дискуссий в полной мере раскрывается, как ни странно, то самое клиническое мышление, с которого и начиналась настоящая публикация. К тому же только такое общественное обсуждение позволяет мобилизовать **богатый опыт отдельных врачей**, не обременённых научными степенями и званиями, но ежедневно попадающих в ситуации, когда им приходится принимать решение, иногда в одиночку, и как никто другой понимающих значение написанного в протоколе. Именно от когорты практиков могут поступать бесценные предложения о самой возможности исполнения протокола.

Обсуждение клинических рекомендаций во время научно-практических конференций — **новый формат интерактивной работы**, который привлекает всё больше внимания и, соответственно, повышает разнообразие высказываемых предложений. Эта активность, безусловно, увеличивает нагрузку на разработчиков документов, требуя фильтрации большого количества информации, однако только в этом режиме можно получить представление о том, в какую среду попадут создаваемые клинические рекомендации и с какими практическими проблемами могут столкнуться специалисты.

Прежняя модель в виде бинарной структуры «врач—пациент» устарела — на смену ей приходит новый способ **коллективного клинического мышления**. Обеспечить качество лечения, повышая образовательный уровень отдельной единицы, — непозволительная роскошь. Клиническое мышление должно стать **совокупным** потоком больших

данных, суммированных в клинических рекомендациях, своего рода информационной магистрали. И ширина этой магистрали зависит от активности отдельных врачей, их готовности **мобилизовать своё мышление** (в том числе клиническое) и участвовать в обсуждениях, отбросив ложную скромность и страх высказывать собственное мнение.

Международный опыт

Зарубежные коллеги прошли этот путь раньше, поскольку нас долгое время защищала «советская» общественно-правовая модель, в которой врач пребывал в относительной безопасности. Условия свободного рынка и тесно переплетённые понятия «цена» — «качество» — «форма гарантии» — «компенсация вреда» создали прочный сплав между медициной и юриспруденцией, которая без конкретных определений и схем невысказанна. Опытным путём были определены необходимые для этого процесса этапы, где помимо тщательного и кропотливого процесса создания присутствовали регулярные обсуждения и, соответственно, обновление необходимых положений.

[Обсуждение клинических рекомендаций во время научно-практических конференций — новый формат интерактивной работы, привлекающий всё больше внимания и повышающий разнообразие мнений.]

Создаваемые за рубежом в последние десятилетия эффективные клинические рекомендации для защиты врачей от преследований страховых компаний и судебных исков воплощают в себе передовой опыт ведущих клиник, обобщённый в виде данных медицины, основанной на доказанном, и прошедший обсуждения на международных и национальных конгрессах.

Принято сравнивать клинические протоколы между собой — это регулярно происходит на различных форумах, как на завершившейся 24 февраля 2019 года в Лондоне международной конференции по смене парадигмы ведения беременности на ранних сроках (Paradigm Changes in the Management of

Early Pregnancy, (PCMEP), где были представлены и обсуждены гайдлайны по лечению осложнений I—II триместров. Оказалось, что хотя все они не полностью соответствуют друг другу в разных странах, однако в целом похожи: существенных разногласий выявлено не было, что позволило обсудить различия и распространить наиболее рациональные моменты в каждом из протоколов.



StatusPraesens совместно с Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины (МАРС) в ходе научно-практических конференций проводит **широкие дискуссии по различным рекомендациям**, протоколам или формам медицинской документации. Широкие, потому что круг участников не ограничен только врачами определённой специальности или отрасли: привлекаются сотрудники различных ведомств — министерств здравоохранения и образования, страховых компаний, — юристы, персонал учреждений от муниципальных до федеральных. Любой специалист, которому есть чем поделиться с аудиторией, получает такую возможность.

Свою основную задачу организаторы видят в создании комфортной психологической обстановки, в которой врачи, невзирая на должности и звания, могут ощутить себя коллегами и сообща создать то, что поможет им в повседневном труде на благо пациенток.

Профессиональное врачебное мышление в эпоху клинических рекомендаций никуда не исчезло — **без первого невозможно создать второе**. Главное — желание делиться мнением не в узком кругу ординаторской, а быть готовым отстаивать его на глазах у широкой аудитории. **SP**



per aspera ad ASPRE

Прогнозирование преэклампсии — новые подходы



Авторы: Ирина Евгеньевна **Зазерская**, докт. мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института медицинского образования НИИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России (Санкт-Петербург); Елена Сергеевна **Емельяненко**, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН, главный специалист УЗ-пренатальной диагностики Управления здравоохранения г. Ростова-на-Дону (Москва—Ростов-на-Дону); Сергей Александрович **Дьяконов**, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Копирайтинг: Елена Якулина

Воспалительная реакция, повреждение эндотелия, нарушение микроциркуляции — вот лишь некоторые патогенетические механизмы преэклампсии (ПЭ). У исследователей есть основания полагать, что теперь развитие этого опасного осложнения беременности можно предсказать не только на основании анамнестических данных. Выявление ранних маркёров нарушения плацентарной функции позволяет прогнозировать и профилактировать ПЭ, и усилия учёных уже принесли свои плоды.

В настоящее время ПЭ и эклампсия продолжают лидировать в структуре причин материнской и перинатальной смертности во многих странах^{1–8}. Согласно данным ВОЗ, от **гипертензивных осложнений** страдают до 10% беременных во всём мире⁹. Это

означает, что в России с данной акушерской проблемой ежегодно сталкиваются **около 170 тыс. беременных***. Учитывая, что эффективного патогенетического

* Согласно данным Росстата, в 2016 году беременность завершили 1763,6 тыс. российских женщин¹⁰.

лечения ПЭ и эклампсии не существует и ведущий способ борьбы с ними — **родоразрешение**, основное внимание следует уделять профилактике.

Не всё, что блестит...

Беременных с подозрением на ПЭ — в связи с **угрозой акушерских осложнений** и высоким риском неблагоприятных исходов — нередко госпитализируют для **тщательного наблюдения**, включающего частые лабораторные исследования и оценку состояния плода^{7,9,11}. При этом некоторые женщины с диагнозом «преэклампсия» вынашивают беременность почти до полного срока без клинически значимых нарушений¹².

«Золотой стандарт» диагностики ПЭ включает оценку уровня артериального давления (АД) и **содержания белка в моче**^{7,11}. К сожалению, эти показатели не позволяют достоверно прогнозировать осложнения беременности и родов, а также неблагоприятный исход у каждой конкретной пациентки¹³. Опубликованные в 2007 году результаты британского исследования показали, что за неделю до развития эклампсии протеинурия имела место лишь у 7,5% беременных, тогда как у 45% пациенток не наблюдали ни её, ни артериальной гипертензии (АГ)¹⁴. При регистрации повышения АД и/или уровня белка в моче врач лишь фиксирует **свершившийся факт** — у женщины уже развилось состояние, потенциально опасное для неё и для плода.

На вероятность развития ПЭ влияет **множество факторов**. Так, её нередко называют «болезнью первой беременности». Повышение частоты заболевания отмечено у первородящих в возрасте старше 40 лет; при этом юный возраст (младше 20 лет) также ассоциирован с данным осложнением. Опасно и наличие в собственном или семейном анамнезе ПЭ или эклампсии. В группу риска попадают такие пациентки с АГ, ожирением, многоплодной беременностью, инфекциями мочевых путей (в том числе бессимптомной бактериурией) и т.д.

Основанная на учёте вышеизложенных факторов оценка риска ПЭ широко распространена в **клинической практике**, но врачам необходимы более надёжные подходы, позволяющие точнее **пре-**

видеть развитие заболевания ещё до 20 нед гестации. К настоящему времени показано, что ультразвуковая **доплерометрия маточных артерий** в группе пациенток с клинико-анамнестическими факторами риска — весьма чувствительный способ прогнозирования ПЭ, в особенности тяжёлой¹⁵.

Вслед за совершенствованием прогнозирования учёные стали тестировать и подходы к **предотвращению** ПЭ. Так, в 2013 году в рамках финского проекта PREDO по профилактике данного состояния была проведена сравнительная оценка эффективности **аспирина** в дозе 100 мг/сут и плацебо у женщин с аномальными параметрами кровотока сосудов матки. Результаты не показали статистически значимых различий между группами. Однако, когда исследователи провели метаанализ с включением собственных данных, его выводы позволили выразить некоторый оптимизм в отношении перспектив использования ацетилсалициловой кислоты (АСК)¹⁶.

[Оценка риска ПЭ, основанная на учёте индивидуальных и анамнестических данных, широко распространена в практике, но её может сменить комплексный скрининг на ранних сроках гестации.]

Несомненно, возможность **предсказывать и предотвращать** ПЭ у женщин с высоким риском на основании **единого скрининга** стала бы важным акушерским достижением, позволяющим значительно улучшить исходы со стороны матери и плода¹⁷.

Биохимические сигналы

Точное прогнозирование и своевременная терапия могут снизить частоту неблагоприятных исходов со стороны матери и плода, а также потребность в досрочном родоразрешении¹⁸, что уменьшит затраты, связанные с госпитализацией и лечением. Исследователи признают, что **патофизиологические механизмы** заболевания изучены не полностью¹⁹. В последние два десятилетия активно

идёт поиск присущих «препреэклампсии» **клинических и биофизических** параметров, а также **биохимических** маркёров, отражающих нарушение плацентарного развития^{20–25}.

Установить клиническую пригодность какого-либо **одного биомаркёра** в качестве скринингового теста к настоящему времени **не удалось**. Учёные предположили, что поиск высокоинформативной комбинации параметров даёт больше шансов на успех²⁶. Связанный с беременностью белок А (РАРР-А), плацентарный фактор роста (placental growth factor, PlGF), плацентарный белок 13 (PP13), ингибин А, активин А, растворимый эндоглин (sEng), пентраксин-3, Р-селектин, афамин и некоторые другие соединения — многочисленные исследовательские группы оценивали их по отдельности или в различных сочетаниях, в том числе и с учётом результатов УЗИ, стремясь найти **ранние сигналы плацентарного неблагополучия**^{26–45}.

В 2015 году итальянские учёные из университета Брешиа (Brescia) подвели итоги поиска как отдельных индикаторов, так и их комбинаций в систематическом обзоре (любопытно, что в 24 исследованиях было предложено целых 38 прогностических моделей ПЭ) и заключили, что по состоянию на конец 2013 года **достоверных маркёров** риска ПЭ отобрать не удалось. Исследователи также подвергли критике многочисленные методологические ошибки, допущенные при разработке описанных к тому времени моделей⁴⁶.

Вполне ожидаемо, что наилучшие показатели прогнозирования ПЭ были достигнуты при скрининге с учётом всех известных факторов риска со стороны матери и всех доступных для оценки на момент исследования биофизических и биохимических параметров^{27,34,38,39}. Но подобная модель изначально не подлежала внедрению в клиническую

практику: её реализация оказалась бы непомерно дорогой для любой системы здравоохранения.

НОВЫЙ СКРИНИНГ

Шагом вперёд в решении проблемы раннего прогнозирования ПЭ стало широкомасштабное исследование ASPRE (ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention), фактически объединившее несколько связанных между собой работ, проведённых с 2013 по 2016 год. Использовали алгоритм скрининга, созданного под эгидой Фонда фетальной медицины (Fetal medicine foundation, FMF). Его параметры были тщательно отобраны по итогам многоцентрового исследования, включившего оценку 58 884 одноплодных беременностей на сроке 11–13 нед^{33,47}.

Скрининг FMF учитывал индивидуальные характеристики (возраст, рост, массу тела, расовую принадлежность) и анамнез пациентки (наличие хронической АГ, системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го или 2-го типа и антифосфолипидного синдрома, зачатие методом ЭКО, перенесённую ПЭ во время предыдущей беременности и гестационного срока манифестации ПЭ, ПЭ в семейном анамнезе, курение). Также оценивались биофизические характеристики (среднее АД, пульсационный индекс маточных артерий).

В качестве биохимических маркёров исследователи использовали PAPP-A и PlGF (учитывая результаты европейского проекта Pregenesys). Впрочем, авторы пришли к выводу об отсутствии диагностической значимости PAPP-A при условии обязательного включения в скрининг PlGF: в модели мультифакториального анализа применение первого не улучшило прогностическую ценность скрининга⁴⁷.

Крупное проспективное исследование 8775 одноплодных беременностей продемонстрировало преимущества скрининга FMF по сравнению с принятыми в гайдлайнах британского Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (National institute for health and care excellence, NICE)⁴⁸ и Американ-

ской коллегии акушеров-гинекологов (American college of obstetricians and gynecologists, ACOG)⁷ прогностическими критериями ПЭ, основанными на учёте клиничко-анамнестических данных^{38,39}. Наконец, в рамках собственно ASPRE скрининг FMF прошла 26 941 беременная одним плодом пациентка; 2971 из них была отнесена к группе высокого риска³⁵.

Профилактика

вслед за прогнозом

Для профилактики ПЭ эксперты ASPRE назначали аспирин женщинам группы высокого риска*. Выбор препарата основан на современных этиопатогенетических представлениях о ПЭ: это — одно из немногих состояний, когда все компоненты функциональной системы «мать—плацента—плод» одновременно попадают под удар, а плацен-

тарные нарушения — необходимое и достаточное условие развития болезни⁴⁹. Избыточная продукция таких ангиогенных факторов, как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sflt-1) и sEng, нарушает процессы ангиогенеза и индуцирует клинические проявления болезни⁵⁰. Единственный известный способ решения этой медицинской проблемы — устранить столь «неудобное» детское место, которому принадлежит ключевое положение в патогенезе заболевания, из организма матери, то есть прервать беременность независимо от срока.

* Действующие российские клинические рекомендации также предлагают назначать аспирин с целью профилактики ПЭ в дозе 75–162 мг/сут, начиная со срока гестации 12 нед и до родов. При этом необходимо в обязательном порядке получить письменное информированное согласие пациентки: согласно инструкции, препарат противопоказан в I триместре беременности и после 36 нед гестации^{50,60}. Тем не менее при негативном исходе наличие этого документа не спасает врача от риска судебного разбирательства, вполне возможного с учётом весьма распространённой среди пациенток и медиков «аспиринобоязни»...

** Ранее описаны в журнале StatusPraesens: Князев С.А., Емельяненко Е.С. Исследование ASPRE: какие открываются перспективы? // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2018. №5 (51). С. 48–52.

Результаты недавних исследований привели к пересмотру представлений о возможности профилактики ПЭ. Так, если два десятилетия назад при оценке потенциала АСК в первую очередь рассматривали её влияние на вазоактивные факторы, тромбоксан и простаглицлин⁵¹, то к настоящему времени показано, что она снижает экспрессию sflt-1 и улучшает интеграцию трофобласта и эндотелия *in vitro*^{52,53}. Совсем недавно, в июле 2018 года, были опубликованы результаты финского клинического исследования, согласно которым этот препарат повышает сывороточный уровень PlGF⁵⁴.

Однако вернёмся к проекту ASPRE, который стал крупнейшим за последние 20 лет многоцентровым клиническим исследованием применения аспирина с целью профилактики ПЭ (13 больниц в шести европейских странах предоставили данные по 1620 пациенткам). Его результаты были опубликованы в 2017 году^{55**}.

[скрининг FMF на сроке 11–13 нед беременности учитывал индивидуальные характеристики и анамнез пациентки, биофизические параметры и биохимические маркёры — PAPP-A и PlGF.]

Рассмотрим его дизайн и итоги. По результатам комбинированного скрининга пациенток с высоким риском распределили по группам: в основной назначали медикаментозную профилактику, в группе сравнения использовали плацебо. В проекте ASPRE выбрали суточную дозу 150 мг аспирина на сроке гестации от 11–13 до 36 нед^{56–58}. Применение АСК было смещено на вечерние часы согласно любопытным итогам проведённого в 2013 году рандомизированного исследования: влияние этого препарата на АД зависело от времени суток. Приём низких доз в утренние часы был



Они пойдут другим путём

Большинство исследований потенциальных маркёров ПЭ основано на их поиске в сыворотке крови беременных. Но есть и **исключения**. Так, в сентябре 2016 года американские учёные описали возможность неинвазивного скрининга на сроках гестации от 6 до 20 нед с использованием забора **клеток трофобласта из цервикального канала** для последующего иммуногистохимического исследования. Авторы предположили, что молекулярные «предпосылки» развития ПЭ и задержки внутриутробного развития плода можно будет выявить при оценке клеток вневорсинчатого трофобласта. Усилия принесли результаты: экспрессия белков PAPP-A, Flt1, эндоглина, α -фетопротеина, PlGF и галектина-14 у пациенток с гестационными нарушениями после 20 нед гестации **значимо отличалась** от аналогичных параметров у женщин с благополучным течением беременности⁶¹.

совершенно неэффективен. Положительные результаты были отмечены лишь при назначении лекарственного средства через 8 ч после пробуждения и — даже с большей выраженностью — перед сном⁶².

По итогам исследования ASPRE ПЭ наблюдали у **13 из 798 пациенток** (1,6%) в основной группе по сравнению с **35 из 822 (4,3%)** — при использовании плацебо (скорректированное ОШ в группе аспирина 0,38; 95% ДИ 0,20–0,74; $p=0,004$), хотя частота заболевания в группе плацебо была ниже ожидаемой (4,3% по сравнению с 7,6%)⁵⁵. Данные этой крупной работы подтвердили ранее полученные успешные результаты применения АСК в целях профилактики ПЭ^{56,63}. Тем не менее нужно отметить,

Что же дальше?

Результаты ASPRE вошли в метаанализ работ по теме профилактики ПЭ⁶⁵. При оценке данных исследований SPREE (Screening program for PRE-Eclampsia) и ASPRE установили, что скрининг ПЭ в I триместре можно использовать для выделения группы риска задержки развития плода (ЗРП). Применение АСК в группе высокого риска ПЭ потенциально снижает частоту ЗРП на сроках менее 37 и 32 нед на 20 и 40% соответственно⁶⁶. Далее, по итогам метаанализа аспирин в дозе более 100 мг на сроке до 16 нед беременности уменьшает риск отслойки плаценты⁶⁷. Идёт работа по адаптации модели рисков ПЭ для случаев беременности двойней^{68,69}.

[В исследовании ASPRE оценивали влияние приёма аспирина на вероятность развития ПЭ в период до 34 нед гестации. На более позднем сроке применение препарата эффекта не даёт.]

что приём препарата не влияет на риск данного заболевания на поздних сроках (после 37 нед беременности).

Организаторы ASPRE считают, что если в течение ближайших 5 лет около 3 млн беременных пройдут скрининг по предложенной ими модели, то патогенетически обоснованное лечение позволит предотвратить около 8 тыс. случаев ранней ПЭ, сократив **материнскую и перинатальную смертность**⁶⁴.

В ноябре 2018 года опубликован протокол крупного (предполагают включить **1000 пациенток** группы высокого риска) китайского исследования применения аспирина в целях предупреждения ПЭ (APPEC, Aspirin in the Prevention of Pre-Eclampsia in China). В частности, учёные планируют оценить динамику сывороточных уровней sFlt1, sEng и PlGF на фоне приёма АСК в дозе 100 мг/сут⁷⁰.

Конечно, одним из последствий исследования ASPRE может стать применение АСК врачами во **всех** случаях подозрения на развитие ПЭ в будущем. Хотя эффективность подобного рода профилактики и была доказана для группы риска, в данной работе перед назначением этого препарата имела место всесторонняя оценка состояния пациентки и её анамнеза. Для выявления **одного случая ПЭ** требовалось **обследовать 1200 беременных** с применением масштабного скрининга. Входящий в него весьма дорогостоящий набор тестов **недоступен в полном объёме** для множества медицинских центров. При исключении лабораторной составляющей практическое распространение может получить **совершенно необоснованное** назначение АСК.

Итоги ASPRE уже учтены Европейским кардиологическим обществом в гайдлайне по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2018): пациенткам в группах риска ПЭ рекомендован ежедневный приём 100–150 мг аспирина с 12-й по 36–37-ю неделю гестации. Родоразрешение при лёгком течении ПЭ рекомендовано на сроке 37 нед, а при нарушениях зрения или расстройствах гемостаза — и ранее⁷¹.



Исследование ASPRE подтвердило, что применение аспирина может **снизить частоту ПЭ, возникающей в сроке менее 37 нед, на 62%** в группе риска по сравнению с плацебо. Тем не менее существует опасность **неконтролируемого назначения** препарата. Эффективное использование АСК подтверждено лишь у пациенток с высоким риском ПЭ, диагностированным по итогам **многокомпонентного скрининга I триместра беременности**.

Внедрение в практику скрининговой модели ASPRE станет важным шагом в совершенствовании ведения пациенток с высоким риском ПЭ. Возможно, что дальнейшее изучение этого заболевания позволит не только **прояснить патогенетические механизмы**, но и разработать новые подходы к **профилактике** — и даже **лечению** — этого серьёзного акушерского осложнения. **SP**

Библиографию см. на с. 120–126.

последний форпост

Шейка матки как «врата» репродуктивной системы: вклад в механизм преждевременных родов



Автор: Игорь Борисович Манучин, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)

Копирайтинг: Юлия Бриль

Дно, тело и шейка матки — структурные части важнейшего органа репродуктивной системы, знакомые каждому врачу ещё из курса нормальной анатомии. Однако **шейка матки** своим строением столь **серьёзно отличается** от «оставшейся части», что впору пересматривать устоявшиеся представления о её вторичности, и некоторое обособление науки, изучающей этот «орган в органе», уже происходит. И хотя цервикологов в номенклатуре медицинских специальностей пока нет, **цервикология** как самостоятельная дисциплина развивается чрезвычайно интенсивно. И тому есть немало причин, первая из которых — наши познания о *cervix uteri* долгое время были до обидного скудны.

Что нового произошло в цервикологии за последние 10 лет? Об этом, а также о **неочевидных** на первый взгляд функциях шейки матки в обеспечении процесса деторождения пойдёт речь в данной статье.

Подумать только: ещё совсем недавно врачи были уверены в наличии «мощного мышечного слоя» *cervix uteri*, составляющего «сфинктер матки»! Оказалось, что анатомы и гистологи однажды ошиблись с описанием органа и **ввели в заблуждение** акушеров-гинекологов.

В шейке матки действительно присутствуют **отдельные мышечные элементы**, но составляют они не более 15% от всего клеточного состава, и ни о каком их объединении в единый циркулярный слой с функциями сфинктера даже речи быть не может. Мышечные волокна расположены по отдельности и окружены соединительной тканью. Она, имея в своём составе **основное вещество, коллагеновые и эластиновые компоненты**, формирует базис цервикального матрикса и составляет *cervix uteri* на 85%. И именно она обеспечивает шейке те самые **упруго-эластические свойства**, которые ранее по ошибке приписывали «сфинктеру». От состояния соединительной ткани, от её «отзывчивости» на гормональные влияния, а также от свойств цервикальной слизи, выделяе-

мой цилиндрическим эпителием шеечного канала, зависит, как цервикс будет «отрабатывать» свою врождённую программу по защите от инфекции и поддержанию репродуктивной функции.

К настоящему времени доказаны следующие функции *cervix uteri*:

- защита от инфекции;
- обеспечение зачатия;
- сохранение беременности;
- участие в **роговом акте**.

Сегодня всё чаще говорят о значимости шейки матки в формировании сексуального удовлетворения женщины.

Агент
противомикробной
безопасности

Топография *cervix uteri* определяет её физиологическую **барьерную роль**. Находясь на границе между местом постоянного или временного обитания инфекционных агентов во влагалище и «стерильной зоной» матки (хотя сто-

ит отметить: по современным данным, и в матке, и в фаллопиевых трубах даже у здоровых женщин могут быть обнаружены микроорганизмы — стерильных органов просто не существует), шейка оказывается первой на пути «непрощенных гостей».

Продуцируемая цервикальными эпителиоцитами слизь образует **механическую и химическую преграду** для патогенов.

Физические свойства слизи определяют гликопротеины муцина^{1,2}. Эти молекулы формируют вязкоупругий гель, способный осуществлять «фейс-контроль» — **селективно транспортировать** или **блокировать** чужеродные частицы по признакам размера, химических взаимодействий и т.д.³⁻⁶

Во время беременности избирательность и надёжность «защитной пробки» ещё более важна: цервикальная слизь «отфильтровывает» желательных агентов от непрощенных гостей, пропуская питательные вещества, газы и иммунологические факторы, останавливая потенциально вредные частицы окружающей среды

и патогены^{1,2}. Поскольку одним из факторов внутриамниотического инфицирования служит проникновение патогенных микроорганизмов именно через цервикальный канал, **расстройства проницаемости слизистого барьера** считаются критически важными в этиологии преждевременных родов^{1,2}.

Даже «размер имеет значение»: чем длиннее шейка матки, тем больше шансов у иммунных факторов цервикальной слизи успеть расправиться с инфектами. Так, присутствие **бактерий в амниотической жидкости** чётко ассоциировано с **укорочением шейки**, что подтверждает важность длины шеечного барьера для остановки миграции вагинальных микроорганизмов в плодместилище⁷. Кроме того, в многочисленных исследованиях показано, что вязкоупругие свойства цервикальной слизи у пациенток с высоким риском преждевременных родов **значительно ниже**, чем в образцах от «низкорисковых» беременных^{1,2}.

[Находясь на границе между местом обитания инфектов во влагалище и «стерильной зоной» матки, шейка обеспечивает механическую и химическую преграду для микробов за счёт образования цервикальной слизи.]

Бактерии — и тут, и там

Бактерии, присутствующие во влагалище, могут быть обнаружены и в шейке матки здоровых женщин. При определённых обстоятельствах (например, при ослаблении местной иммунной защиты) она сама **может стать каналом** для восхождения инфекции или резервуаром для факультативных и облигатных патогенов (например, для *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*).

Однако наличие условно-патогенных и болезнетворных микроорганизмов в цервикальном канале может быть связано не только с инфекционно-воспалительными процессами, но и с временной естественной контаминацией при половом акте или взятии материала. В связи с этим практика забора материала из этого анатомического образования для посева на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам при планировании акушерских и гинекологических операций **бессмысленна**.

Такого понятия, как «нормальная микрофлора цервикального канала», пока не существует, да и полость матки по-прежнему многие считают стерильной*. Влагалище же обсеменено как минимум условно-патогенной микрофлорой всегда.

* В свете последних данных в полости матки также могут быть обнаружены микроорганизмы, однако пока их считают «транзитными пассажирами», а на саму матку возлагают ответственность за своевременное восстановление асептичности.

На страже процесса зачатия

Ещё в середине прошлого века благодаря прямой гистерографии обнаружили, что **размер внутреннего зева** на стыке между телом и шейкой матки **неодинаков на протяжении менструального цикла**: в перiovуляторный период он расширяется. Долевой состав компонентов и **физико-химические свойства** слизи также меняются в зависимости от фазы цикла и периода жизни женщины.

К моменту **овуляции** слизь становится **прозрачной и гидрофильной**. Такая консистенция облегчает миграцию мужских гамет в полость матки, обеспечивает их выживание и тем самым поддерживает шансы на оплодотворение⁸. После закрытия «окна имплантации» и наступления периода, когда зачатие в принципе невозможно, текучесть и объём слизи уменьшаются, и она превращается в «вязкую пробку», препятствующую

проникновению сперматозоидов, а вместе с ними и микроорганизмов в матку.

На основании характерных **циклических изменений слизи** шейки матки и были разработаны первые **визуальные тесты на овуляцию**: феномен папоротника, симптомы «зрачка» и натяжения шеечной слизи. Долгое время они оставались самыми информативными предсказательными методиками, но в настоящее время заметно потеснены фолликулометрией и мочевыми тестами на лютеинизирующий гормон.

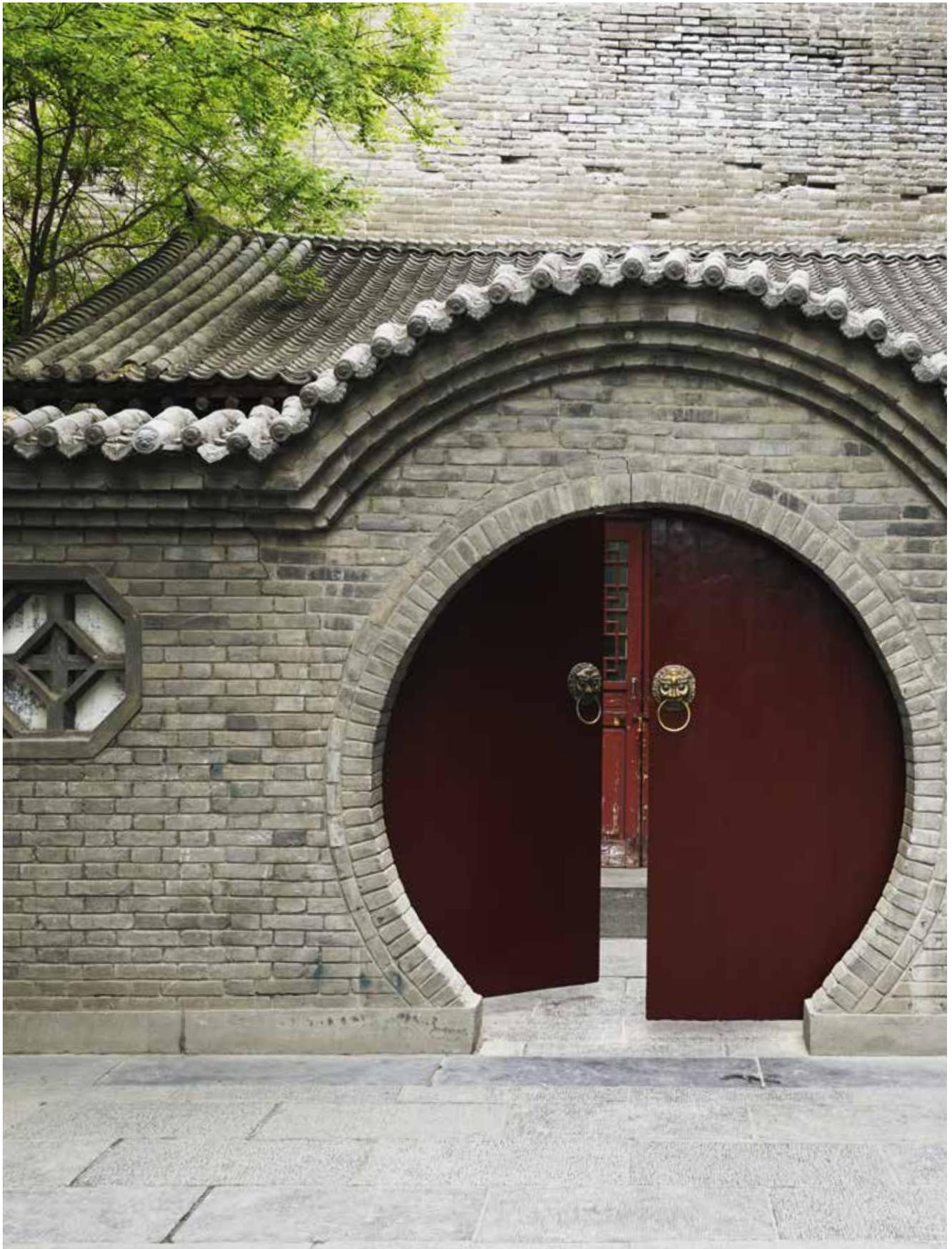
Цервикальный «замок»

С момента зачатия функции *cervix uteri* ещё более усложняются — теперь от неё зависит не только предохранение плодместилища от инфицирования, но и **механическая поддержка** внутриутробных структур. Эффект в первую очередь достигается путём сохранности **достаточной глины закрытой шейки матки**, а уже в оптимальных пределах цервикального канала слизистая оболочка может эффективно воспрепятствовать проникновению патогенов из нижних половых путей^{9–11}. «Сила» на уровне внутреннего зева особенно важна для профилактики пролабирования плодных оболочек, что может «изнутри» сократить фактическую длину цервикального барьера.

Раньше считали, что наиболее вероятная (и легко объяснимая) причина повышения риска преждевременных родов — удаление части шейки, что влечёт за собой её укорочение, уменьшение силы «механического бандажа» и поддержки плодного яйца. Сегодня на роль основного запирающего механизма претендует ещё и **цервикальная слизь**. Если она не справляется с блокадой вагинальных микроорганизмов на уровне *cervix uteri*, происходит инфицирование нижнего полюса плодного пузыря, что провоцирует гипертонус миометрия и преждевременный разрыв оболочек.

Цервикальная иммунокомпетенция

Шейку матки можно назвать ещё и **иммунным органом**: волокна коллагена и эластина, составляющие основу структуры внеклеточного матрикса, окруже-



ны большим количеством иммунокомпетентных клеток.

В состав слизи входят следующие иммунные компоненты:

- иммуноглобулины А, G, М;
- лизоцим;
- лактоферрин;
- кальпротектин;
- элафин;
- секреторный ингибитор протеазы лейкоцитов;
- дефензины;
- цитокины и хемокины (интерлейкины — ИЛ 1а, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13).

Воспаление запускает каскад цитокиновых реакций, которые провоцируют **структурные изменения** в шейке матки. Если воспалительные процессы своевременно не «погасить» (чего, например, не происходит при низком уровне прогестерона), цитокины начинают атаковать и разрушать фибриллы коллагена (содержание которого падает до 30–50%) и сам внеклеточный матрикс (содержащий, кроме эластических компонентов, протеогликаны).

[Воспаление запускает каскад цитокиновых реакций, которые провоцируют структурные изменения в шейке матки. Если воспаление своевременно не «погасить», цитокины начинают атаковать и разрушать фибриллы коллагена и сам внеклеточный матрикс.]

Приблизительно 30–40% преждевременных родов обусловлено **наличием инфекции** — как системной, так и локализованной в репродуктивных органах. Причиной прекращения гестации раньше срока могут быть и тяжёлые воспалительные заболевания (например, хориоамнионит), и бессимптомно протекающие дисбиотические состояния половых путей (как правило, недооцениваемые).

Непосредственными участниками описанного патогенетического механизма досрочного родоразрешения служат цитокины, цитоплазматические металлопротеиназы и простагландины, действующие опосредованно через ряд рецепторов:

- образ-распознающие (pattern recognition receptors, PRR), различающие чужеродные структуры веществ;

- toll-подобные (toll-like receptors, TLR).

Вклад TLR в инициацию преждевременных родов подтверждён в многочисленных экспериментах. Так, было показано, что внутриматочное введение бактериальных липополисахаридов сопровождалось повышением в амниотической жидкости уровней ИЛ-8, ФНО- α (фактора некроза опухоли альфа), простагландинов (ПГ) ПГЕ₂ и ПГФ_{2 α} и появлением маточных сокращений. Введение же антагониста TLR-4 за 1 ч до описанного вмешательства позволяло снизить уровень **провоспалительных цитокинов** и частоту маточных сокращений¹².

Посредством активации обеих групп рецепторов происходит запуск ядерного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa B), который «подстёгивает» **транскрипцию генов цитокинов**: ИЛ-6, -8 и -10, ФНО- α , трансформирующего фактора роста (ТФР) и других активных провоспалительных агентов^{12,13}. Всё это сопровождается воспалительными и деструктивными процессами.

Существуют данные, что ТФР- β 1 участвует в формировании иммунного ответа организма матери на плод подобно отторжению аллотрансплантата^{14,15}. ИЛ-1 β и ФНО- α увеличивают продукцию матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 3, 9* и катепсина S, что усиливает **деградацию внеклеточного матрикса**, а ИЛ-1 β ещё и снижает экспрессию тканевого ингибитора этих разрушительных ферментов. Итог такой «иммунной защиты» очевиден — матрикс *cervix uteri* терпит крах: распадается основное вещество, волокна коллагена и эластина^{16,17}. Клиническим исходом будет постепенное размягчение и укорочение шейки матки и **дилатация**

* Матричные металлопротеиназы — семейство внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса.

цервикального канала — иными словами, формирование классических «шеечных» симптомов, предшествующих **преждевременным родам**.

Кроме повреждающего действия, провоспалительные цитокины активируют цитотоксические свойства НК-клеток и фагоцитарную активность макрофагов, которые находятся в повышенном количестве в децидуальной оболочке и при восходящей инфекции могут наносить «прямой удар» по трофообласту и плаценте, провоцируя преждевременную активацию сократительной деятельности матки^{16,17}.

Новая парадигма преждевременных родов

На **конгрессе FIGO в 2018 году** эксперты признали неутешительный факт: в акушерстве есть проблемы нерешённые, а есть — **нерешаемые**. Преждевременные роды и рождение недоношенных детей — одна из таких нерешаемых проблем. К сожалению, в мире **не найдены** по-настоящему эффективные инструменты, позволяющие **существенно повлиять на статистику недонашивания беременности**. И хотя за последние годы несомненный прогресс в выхаживании позволил снизить младенческую летальность и заболеваемость (и всё это — заслуги педиатрической службы), в общей структуре неонатальной смертности дети, родившиеся раньше срока, по-прежнему занимают печальное первое место.

В настоящее время в научных кругах всё больше специалистов поддерживают новую **парадигму** преждевременных родов, основанную на концепции о трёх основных элементах механизма досрочного завершения гестации:

- remodelировании шейки матки;
- децидуальной активации;
- сокращении миометрия.

Эти компоненты **неразрывно связаны между собой**, как звенья одной цепи. Активация одного из них предсказуемо затрагивает два других. В свою очередь любой из множества факторов (не только известных, но и ещё не обнаруженных), способный преждевременно «зацепить» одно звено, автоматически

ОСТОРОЖНО, ДВЕРИ ОТКРЫВАЮТСЯ!

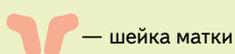


РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ: НОРМАЛЬНОЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ*

Нормальное ремоделирование



Патологическое ремоделирование



Вывод: Укорочение шейки матки — важный **предиктор** преждевременных родов. С уменьшением её длины ассоциировано присутствие **бактерий в амниотической жидкости**. Инфицирование и воспаление запускают каскад цитокиновых реакций, которые провоцируют **патологическое цервикальное ремоделирование**.

* Myers K.M., Feltovich H., Mazza E. et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy // J. Biomech. 2015. Vol. 48. №9. P. 1511–1523. [PMID: 25841293]

влияет на остальные. Таких факторов-«провокаторов» немало, но **наиболее опасны** четыре:

- воспаление/инфекция;
- кровоизлияние в децидуальной оболочке (отслойка плаценты);
- перерастяжение матки;
- истощение компенсаторных возможностей плода (вследствие чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси).

Кроме того, неблагоприятное воздействие может быть обусловлено иммунной дисрегуляцией; наследственными и генетическими изменениями; соматическими заболеваниями матери, её стрессами, интоксикацией и др.

Интересно, что примерно 30% случаев спонтанного родоразрешения раньше срока никак не связано с какими-либо патологическими причинами материнского, фетального или плацентарного происхождения. Как раз в них-то и винят шейку матки. К слову, все вышеописанные звенья так или иначе обуславливают её преждевременные изменения, поскольку именно она — последний форпост, сдерживающий начало родового акта.

К «ускорителям» созревания *cervix uteri* относят следующие факторы.

- «Австралийский белок», обнаруженный в цервиковагинальной жидкости (о нём речь пойдёт ниже).
- Недостаточную **степень адгезии** между плодными оболочками и стенкой матки (недооценённый фактор). Степень адгезии между хориоамниотической оболочкой и нижним сегментом матки влияет на величину нагрузки, которая ложится на внутренний зев шейки матки¹⁸. При хорошей адгезии масса плодового комплекса распределяется равномерно на нижний сегмент (см. инфографику).

- Свойства шейечного коллагена (I–III типы, расположение пучков). В результате ремоделирования ткань шейки становится на порядок более мягкой.
- **Шеечно-вагинальный угол** может существенно влиять на распределение нагрузки и структуру растяжения внутренней оболочки¹⁸. Один из терапевтических механизмов акушерского пессария как раз заключается в модификации маточной «геометрии»¹⁹.
- Маточные сокращения, однако действие этого фактора опционально: у части пациенток с преждевременными маточными сокращениями укорочения шейки матки не происходит. И, напротив, её «созревание» нередко наблюдают при отсутствии какой-либо маточной активности. И это остаётся загадкой — почему?

Всю «грязную работу» в реализации сценария досрочного прекращения гестации выполняют **простагландины**, синтез которых возрастает; ММП и окситоцин.

Из числа методов прогнозирования угрозы спонтанного завершения беременности раньше срока в рутинной практике наиболее часто используют трансвагинальную (не трансабдоминальную!) УЗ-цервикометрию. Укорочение шейки матки — важный предиктор преждевременных родов, а измерение *cervix uteri* при УЗИ в 19–24 нед — классика их прогнозирования. О высоком риске недонашивания свидетельствует длина 25 мм и менее, а при показателе 15 мм и менее скорое досрочное родоразрешение очень вероятно.

Возможно, внедрение программы скрининга могло бы предотвратить преждевременные роды и улучшить неонатальные исходы. Однако **парадокс**: даже женщины с короткой шейкой матки чаще рожают в срок, чем преждевременно²⁰. Так есть ли по-настоящему надёжные маркёры преждевременных родов?

[Укорочение шейки матки — важный предиктор преждевременных родов, а УЗ-цервикометрия в 19–24 нед — классика их прогнозирования. О высоком риске недонашивания свидетельствует длина 25 мм и менее, а при показателе 15 мм и менее скорое досрочное родоразрешение очень вероятно.]



Ультразвуковые признаки укорочения шейки матки во время беременности.

Белок родом из Австралии? Нет! Два белка

Цервикальная жидкость — весьма сложная и динамически изменяющаяся жидкая субстанция. Исследователи много лет подозревают (и не без оснований) наличие в ней потенциальных биомаркёров, связанных со спонтанным родоразрешением раньше срока.

Для **прогнозирования** преждевременных родов ранее применяли два лабораторных теста — выявление в цервикальной жидкости фибронектина плода (fFN) и фосфорилированного инсулиноподобного белка, связывающего фактор роста-1 (pIGFBP-1). Однако ввиду низкой специфичности и недостаточной положительной прогностической ценности эти тесты носили лишь вспомогательный характер.

Однако, помимо fFN и pIGFBP-1, цервикальная жидкость содержит другие разнообразные белки, которые ранее уже были **заподозрены в дифференциальной экспрессии**, связанной с преждевременными родами.

В 2015 году исследователи из Мельбурнского университета (The University of Melbourne, Австралия) опубликовали новые данные о роли специфических белков, инициирующих **укорочение шейки матки** и **дилатацию** маточного зева²¹. Ими оказались два протеина, обнаруженные в цервикальной жидкости при преждевременных родах: **альбумин** и **витамин-D-связывающий белок** (ВДСБ).

Планируя когортное ретроспективное исследование, Стелла Лён (Stella Liong) с коллегами поставила цели:

- **охарактеризовать** белковый состав цервикальной жидкости, полученной у женщин с симптомами угрозы несвоевременного прекращения гестации, которые впоследствии спонтанно родили раньше срока и своевременно;
- **изучить** отобранные белки-кандидаты и **оценить их полезность** для прогнозирования преждевременных родов у женщин с симптомами;
- **сравнить прогностическую ценность и специфичность** новых биомаркёров с признанным на тот момент «золотым стандартом» — fFN.

Всего в исследование были включены 129 женщин с подозрением на угрозу преждевременных родов на сроке гестации 22–36 нед. Из заднего свода влагалища был получен биологический материал. Проанализировав его белковый состав, учёные взяли «на карандаш» 12 белков. С помощью ИФА были определены оптимальные пороги **концентрации предполагаемых биомаркёров**, а эффективность прогнозирования специалисты сравнили с таковой при определении фибронектина плода. Оказалось, что уровни альбумина и ВДСБ значительно разнятся у женщин, впоследствии родивших в срок, и тех, у кого произошли преждевременные роды.

У пациенток, родивших раньше положенного времени, показатели альбумина **были значительно выше**, чем у доносивших до срока (в 2,4 раза при отсутствии «шеечных симптомов» на этапе обследования и в 11 раз — при их наличии), ВДСБ — соответственно в 3,8 и 18 раз выше; при этом концентрация альбумина и ВДСБ у обследованных с укорочением шейки матки была выше в 4,6 и 4,7 раза²¹.

Результаты измерения **двойного биомаркёра** (альбумин + ВДСБ) показали **77% чувствительности** и **100% специфичности** методики в прогнозировании

правлении. Например, пока до конца не известно, вырабатываются ли эти протеины **непосредственно в cervix uteri** или же поступают в цервикальную жидкость **вторично**, вследствие повышения сосудистой проницаемости при remodelировании шейки матки. Кроме того, запеленговать этиологический фактор преждевременных родов — безусловно успех для группы исследователей, однако гораздо важнее не просто выявить все причины досрочных родов, но и обуздать их.



Образно шейку матки можно сравнить с **воротами в женскую репродуктивную систему**. Анатомически она формирует «коридор», по которому сперматозоиды в период овуляции беспрепятственно проникают в полость матки, иммунологически возводит барьеры для патогенных возбудителей и защищает плодородное место от инфекционных процессов. Цервикальный канал должен быть максимально сомкнут для удержания плодового комплекса во время гестации, но только до поры до времени: незадолго до родов шейка матки предстоит **эффективно remodelироваться** и обеспечить рождение младенца.

[В 2015 году были опубликованы данные о роли специфических белков, инициирующих укорочение шейки матки и дилатацию маточного зева. Ими оказались альбумин и витамин-D-связывающий белок (ВДСБ).]

преждевременного завершения гестации. К настоящему времени это **самая точная** «предсказательная техника» из ныне существующих: определение двух протеинов даёт несравнимо более точный прогноз, чем оценка фибронектина плода (100% положительная и 96,7% отрицательная прогностическая ценность). Причём заподозрить истинную угрозу родов раньше срока посредством определения «австралийского белка» можно уже за неделю до прекращения гестации²¹.

Воодушевлённые результатами работы, её авторы призвали коллег к более масштабным исследованиям в этом на-

Вклад шейки матки в деторождение огромен, а функции гораздо сложнее, чем мы думали раньше, при этом в наших знаниях о её строении на ультраструктурном уровне и молекулярных взаимодействиях (с теми же сперматозоидами) ещё много «белых пятен». Дальнейшие исследования остро необходимы, а снятие завесы тайны с этого «органа в органе», возможно, позволит нам **найти успешное клиническое решение** пока что нерешаемой проблемы преждевременных родов. **SP**

Библиографию см. на с. 120–126.

предотвращая беду

Пролонгирование беременности у женщины с разрывом матки по рубцу



Авторы: Андрей Александрович Шмидт, канд. мед. наук, доц, зав. кафедрой и начальник клиники акушерства и гинекологии им. А.Я. Красовского ВМА им. С.М. Кирова, главный гинеколог Министерства обороны РФ; Наталья Борисовна Тимофеева, канд. мед. наук, доц. той же кафедры; Дмитрий Владимирович Соломко, зав. гинекологическим отделением той же клиники; Дмитрий Иванович Гайворонских, канд. мед. наук, доц. той же кафедры; Анна Андреевна Егорова, зав. отделением патологии беременности той же клиники (Санкт-Петербург)

Копирайтинг: Диана Юмакаева, Мила Мартынова

Рост числа относительных показаний к абдоминальному родоразрешению, более частое выполнение консервативной миомэктомии и других органосохраняющих операций привели к увеличению количества женщин репродуктивного возраста с **послеоперационным рубцом на матке**. Планированию и ведению беременности и родов у таких пациенток посвящено множество научных работ как российских, так и зарубежных авторов¹.

Такая гестация сопряжена с рядом осложнений, в числе которых одно из самых грозных — **разрыв матки по рубцу**. Зачастую при его диагностировании во время беременности единственным выходом становится **кесарево сечение** с дальнейшим выхаживанием недоношенного ребёнка².

Представленный клинический случай действительно уникален хотя бы потому, что ситуация развивалась по благополучному сценарию: хирурги получили **неоценимый опыт** в наложении швов на беременную матку, гестацию удалось пролонгировать и она завершилась рождением жизнеспособного ребёнка.

Формирование рубца на матке после хирургического вмешательства — **естественный биологический процесс**. При заживлении участки маточной стенки могут замещаться грубыми пучками соединительной ткани с очагами гиалинизации, которая неэластична и неспособна к сокращению, из-за чего (при перерастяжении органа) может произойти разрыв^{3,4}. Часто клиническая картина этого состояния **стёр-**

тая, что нередко становится причиной диагностических ошибок.

Реализация риска

В клинику акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова поступила беременная 39 лет с жалобами на ноющие боли в эпигастральной области в тече-



Фото 1. Дефект стенки матки диаметром 8 см с пролабирующим плодным пузырём.



Фото 2. Погружение плодного пузыря в полость матки.



Фото 3. Зашивание разрыва на матке двумя рядами отдельных нерассасывающихся швов.

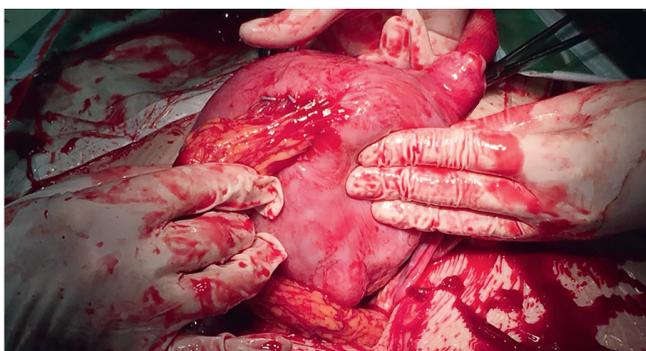


Фото 4. Рубец на матке после метропластики с подпаянным большим салъником.

ние суток. Тошноту и рвоту не отмечала. Основные физиологические показатели сохранялись в пределах нормальных значений. В анамнезе у пациентки **две консервативные миомэктомии** лапаротомическим и лапароскопическим доступом (в 2005 и 2011 годах). Настоящая беременность наступила в результате ЭКО (ИКСИ).

По результатам УЗИ, выполненного при госпитализации, диагностировали **грыжевое выпячивание** в области дна и левой боковой стенки матки размером 10×10 см, смещённое в левое подреберье. Состояние плода, показатели его сердечной деятельности, кровотоков в артериях пуповины соответствовали гестационным нормам.

Пациентке был установлен диагноз: «Беременность 26 нед. ЭКО (ИКСИ). Разрыв матки по рубцу после консервативной миомэктомии. Пролабирование плодного пузыря в брюшную полость? Отягощённый акушерско-гинекологический анамнез. Первородящая старшего репродуктивного возраста».

Учитывая наличие несостоятельного рубца на матке, врачи приняли решение о выполнении **диагностической лапаротомии** с попыткой ликвидации амниотической грыжи и метропластики, а при технической невозможности проведения операции в полном объёме — кесарева сечения. Однако от предложенного хирургического вмешательства **беременная отказалась**.

В течение нескольких часов осуществляли мониторинг витальных функций женщины, проводили токолитическую терапию, профилактику синдрома дыхательных расстройств плода, непрерывное кардиотокографическое исследование в условиях отделения анестезиологии и реанимации. При повторном врачебном консилиуме **удалось убедить** пациентку в необходимости хирургического лечения.

Ход операции

Под общей анестезией женщине выполнили срединную лапаротомию. В дне матки слева визуализировали линейный **разрыв длиной 8 см** с грыжевым амниотическим выпячиванием размером 10×10 см (фото 1). В брюшной полости содержалось около 150 мл тёмной крови. На фоне внутривенного токолиза селективным β₂-адреномиметиком гексопреналином произвели вправление амниотической грыжи (фото 2). Рану на матке зашили двумя рядами отдельных нерассасывающихся швов (фото 3, 4). Использовали шовный материал «Дагрофил» (Dagrofil, polyester, braided, non absorbable 3,5). Вариант с иссечением краёв раны хирурги обсуждали на консилиуме перед операцией, однако из-за выраженного напряжения пролабирующего плодного пузыря от этого вмешательства пришлось отказаться (поскольку это могло привести к разрыву плодных оболочек и преждевременному излитию околоплодных вод). Интраоперационно выполнили УЗ-контроль сердцебиения плода: состояние в пределах нормы. Общий объём кровопотери составил 300 мл.

На 3-и сутки послеоперационного периода женщину перевели в отделение патологии беременности на фоне продолжающейся токолитической терапии, был также назначен антибактериальный препарат (цефтриаксон 1 г). На 21-е сутки пациентку с прогрессирующей беременностью 29 нед

1 день выписали из стационара под наблюдение акушера-гинеколога женской консультации.

Через 10 дней беременная повторно поступила в клинику с профилактической целью — для динамического наблюдения параметров жизнедеятельности плода и оценки состояния рубца, область которого, по данным УЗИ, находилась в дне матки, больше слева (толщина стенки — не менее 7 мм).

Успешное завершение

Спустя сутки после госпитализации беременная отметила подтекание светлых околоплодных вод. Врачи повторно провели профилактику синдрома дыхательных расстройств, назначили цефазолин 1 г и метронидазол 500 мг (для предупреждения гнойно-септических осложнений). 19 марта 2018 года у пациентки наблюдали повышение температуры до субфебрильных значений.

Учитывая риск осложнений, женщину родоразрешили путём операции кесарева сечения. На 4-й минуте за тазовый конец извлекли живую недоношенную девочку массой 1580 г, длиной 40 см. С целью реабилитации ребёнка перевели в детскую клинику, в последующем выписали в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра.

При интраоперационном осмотре матки в области дна левее средней линии визуализировали рубец после метропластики с припаянным большим салъником. Хирурги выполнили рассечение спаек между двумя лигатурами. Нерассасывающиеся швы оставили в связи с наличием субфебрильной температуры и нарастающим риском гнойно-септических осложнений. Общая кровопотеря составила 800 мл.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентку выписали на 10-е сутки после родоразрешения.



Выдающийся русский акушер-гинеколог XIX века Эдуард-Антон Яковлевич Крассовский когда-то сказал, что ничью жизнь нельзя взвешивать как какою-нибудь вещь; должна быть опи-

[Спустя сутки после госпитализации беременная отметила подтекание светлых околоплодных вод. Учитывая риск гнойно-септических осложнений, женщину родоразрешили путём операции кесарева сечения.]

Продлить время

Каждый акушер знает, что при диагностированном свершившемся разрыве матки необходимо как можно быстрее извлечь плод и восстановить целостность органа. Оказывается, иногда возможно сразу приступить ко второму этапу без выполнения первого.

Так, в 2014 году Таэ Сугавара (Tae Sugawara) с соавт. сообщили об успешном 20-недельном пролонгировании гестации после такого эпизода. В сроке 14/15 нед у 28-летней японки диагностировали разрыв матки. Пациентке произвели миналапаротомию и восстановление целостности передней стенки органа с помощью отдельных швов с последующим покрытием фибриновым клеем. Всю беременность проводили токолитическую терапию ритодрином, будущая мать соблюдала постельный режим. На 34-й неделе путём операции кесарева сечения родилась живая здоровая девочка массой 2600 г⁵.

На Тайване был продемонстрирован пример пролонгирования гестации до срока доношенности после разрыва матки, выявленного в 26 нед. На фоне внутривенного токолиза хирургам удалось выполнить восстановление целостности стенки органа без повреждения амниотического пузыря. В 37 нед беременность успешно завершилась рождением здорового ребёнка путём операции кесарева сечения⁶.

В 2013 году специалистам из Новосибирска удалось продлить беременность двойней при полном разрыве матки с выходом обоих плодных пузырей в брюшную полость. Гестацию пролонгировали на 53 дня — до 29-й недели. Обе недоношенные девочки выжили, растут и развиваются согласно возрастным нормам.

В настоящее время количество подобных клинических наблюдений невелико, однако сама идея возможности сохранения беременности после случившегося разрыва матки заслуживает пристального внимания, поскольку открывает большие перспективы.

наково ценима жизнь как матери, так и плода. Конечно, любой медицинский специалист будет делать всё возможное, чтобы в критической ситуации спасти обоих пациентов. И хотя это не всегда бывает выполнимо, такую возможность следует искать.

В описываемом клиническом случае пусковым моментом поиска альтернативы послужил отказ женщины от кесарева сечения: благодаря настойчивости пациентки и мастерству акушеров удалось сохранить и беременность, и матку при полном её разрыве по рубцу. В сроке 26 нед врачи выполнили метропластику с вправлением амниотической грыжи, что позволило пролонгировать

гестацию. Решение было рискованным, однако, как показало дальнейшее развитие событий, правильным. Мы аплодируем нашим коллегам, достигшим таких высот хирургической техники и показавшим пример нового уровня органосохраняющей тактики. Рост частоты кесаревых сечений и, соответственно, беременных с рубцами на матке, с одной стороны, и всё более настойчивое отстаивание своих желаний пациентками, с другой, гарантирует, что данный опыт скорее всего окажется востребованным.

Библиографию см. на с. 120–126.

ВОЗ: 10 ГЛОБАЛЬНЫХ УГРОЗ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ^a



В 2019 году стартует 5-й стратегический план ВОЗ** по борьбе с главными опасностями, которые угрожают жизни и здоровью людей во всём мире. Что может и должен сделать акушер-гинеколог для спасения человечества?

2^b

Сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, рак

Эти заболевания становятся причиной более **70% смертей в мире**. Акушеру-гинекологу нужно учитывать коморбидный фон каждой пациентки, негативно влияющий на репродуктивное здоровье и осложняющий течение беременности и родов.

Отказ от вакцинации

Иммунизация — один из самых эффективных способов профилактики инфекционных заболеваний, спасающий до **3 млн жизней в год**. Вакцинация против ВПЧ до коитархе позволяет резко снизить **риск рака шейки матки**.

8^b

Что необходимо: активное информирование родителей о пользе и безопасности вакцинации против ВПЧ, **массовая иммунизация детей и подростков**.

5^b

Антибиотикорезистентность микроорганизмов

Лекарственная устойчивость микроорганизмов всё больше затрудняет борьбу с **инфекционными заболеваниями** женской репродуктивной системы, а также повышает **риск осложнений после операций** и химиотерапии.

Что необходимо: рациональное использование любых противомикробных препаратов, отказ от необоснованной антибиотикопрофилактики.

Что необходимо: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению, **онконастороженность** и скрининг, планирование беременности и прегравидарная подготовка.

10^b

ВИЧ

Эпидемия ВИЧ продолжается — число инфицированных уже достигло **37 млн человек** и продолжает расти. **Женщины от 15 до 24 лет — в группе особого риска**.

Что необходимо: информирование пациенток о методах **профилактики ИППП**, своевременная диагностика и лечение.

9^b

Лихорадка Денге

Лихорадку Денге стали регистрировать в странах, в которых раньше с ней не сталкивались: риску заражения подвержены **40% населения планеты**. При этом летальность может достигать **20%**.

7^b

Низкая доступность медико-санитарной помощи

Первичная медпомощь должна быть не только **общедоступной**, но и всесторонней. Сегодня во многих странах это невозможно, в том числе из-за акцента на программах, посвящённых отдельным заболеваниям.

6^b

Лихорадка Эбола

Лихорадка Эбола входит в приоритетный план исследований заболеваний, способных вызвать чрезвычайную ситуацию в связи с **отсутствием эффективных методов лечения** и вакцин.

4^b

Социальные кризисы

22% населения мира имеют **ограниченный доступ к базовому медицинскому обслуживанию** — из-за социальных и военных конфликтов, вынужденной миграции и т.д.

3^b

Пандемия гриппа

Эксперты ВОЗ считают, что **пандемия гриппа неизбежна**, но мы не знаем, когда она случится и насколько серьёзной будет.



Вывод: Глобальная угроза для человечества — это угроза для каждого. Акушеры-гинекологи могут и должны принять участие в борьбе с наиболее значимыми проблемами общественного здоровья. Главное — постоянно помнить об этом, выполняя профессиональный долг!

^aThe 13th General Programme of Work. — URL: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.

^bЦифры приведены в порядке упоминания на сайте ВОЗ.