

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Полстяной Алексей Михайлович

Особенности ведения и лечения беременных с тяжелой легочной патологией

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор В.Б. Цхай

Научный консультант:
д.м.н., доцент Г.В. Грицан

Красноярск - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Понятие материнской смертности и динамика изменения этого показателя в мире.....	10
1.2 Роль экстрагенитальных заболеваний в структуре материнской смертности (в частности заболеваний дыхательной системы).....	14
1.3 Влияние экстрагенитальных заболеваний (заболеваний дыхательной системы в частности) на перинатальный исход и младенческую смертность.....	20
1.4 Акушерские и реаниматологические подходы к лечению и ведению беременных с тяжелым ОРДС-синдромом в России и мире.....	27
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
3.1. Анализ материнской смертности и перинатальных показателей в красноярском крае у беременных, страдавших тяжелыми инфекционными заболеваниями дыхательной системы.....	39
3.2. Комплексная оценка показателей систем гемодинамики, гемостаза, газообмена у беременных в критическом состоянии на фоне тяжелых форм инфекционных заболеваний легких.....	46
3.3. Сравнительный анализ тактики лечения и родоразрешения беременных с тяжелым течением инфекционных заболеваний легких.....	60
3.4. Структура материнской и перинатальной смертности у беременных с тяжелым течением инфекционных заболеваний легких.....	62
ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67
ВЫВОДЫ.....	80

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	82
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	86
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	111

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, заболевания органов дыхательной системы занимают третье место среди причин заболеваемости, инвалидности и смертности населения. Многие из приобретенных заболеваний легких отягощают развитие беременности и родов, изменяют характер своего течения под влиянием беременности, являются причиной рождения больных детей и перинатальной смертности (И. А. Агаркова, 2010; Е. В. Кульчавеня, 2014; Т. Е. Белокриницкая и соавт., 2013; M.L. Abalain et al., 2010; S.H. van Ierssel et al., 2012).

Показатель материнской смертности был и остается одним из основных критериев качества и уровня организации работы родовспомогательных учреждений, эффективности внедрения научных достижений в практическое здравоохранение. Однако, в свою очередь, он является интегрирующим показателем здоровья женщин репродуктивного возраста и отражающим популяционный итог взаимодействий экономических, экологических, культурных, социально-гигиенических и медико-организационных факторов (А.П. Милованов, 2012, А.В. Мордык, 2010, С.И. Каюкова, 2015).

Экстрагенитальная патология в структуре материнской смертности занимает одно из ведущих мест. Общий анализ случаев смерти женщин от экстрагенитальных заболеваний свидетельствует, что у более чем половины из них, беременность и роды были противопоказаны, однако тяжесть состояния женщины недооценивалась или вопрос о целесообразности пролонгирования беременности не рассматривался (М.П. Шувалова, 2014, М.П. Шувалова, 2015, А. В. Якимова, 2014, Н. Adam, 2015, J.E. Vamfo, 2013, M. Boutonnet, 2011).

Установлено, что инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания не препятствуют реализации репродуктивной функции и встречаются у беременных не чаще, чем и у женщин репродуктивного возраста в популяции в целом. Однако, наличие подобного рода патологии у беременной женщины имеет свои характерные особенности. Все происходящие изменения, сама беременность увеличивают нагрузку на организм в целом, иммунная система организма

испытывает колоссальное напряжение, тем самым создаются предпосылки для обострения уже имеющихся хронических заболеваний, в частности, органов дыхания.

Имеющее место сочетание беременности и легочной патологии ставит перед клиницистами ряд острых проблем: влияние на репродуктивную систему, вынашивание беременности, возможность физиологических родов и рождение здорового новорожденного, вероятное развитие различных осложнений. А отсутствие в настоящее время адекватного протокола ведения беременных женщин с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания, четких критериев выбора тактики интенсивного лечения обуславливает актуальность настоящей научной работы.

Исследования, направленные на оптимизацию тактики ведения и лечения беременных с экстрагенитальной патологией, позволят снизить уровень материнской и перинатальной летальности, и более эффективно использовать средства, выделяемые на лечение данной категории больных.

Цель исследования.

Повышение эффективности лечения беременных женщин, страдающих респираторным дистресс-синдромом, осложнившим инфекционные заболевания дыхательной системы.

Задачи исследования:

1. Провести анализ материнской смертности и перинатальных показателей в Красноярском крае у беременных, страдавших тяжелой легочной патологией (туберкулез легких, внебольничная пневмония, грипп тип А (H1N1)).
2. Изучить динамические изменения показателей систем гемодинамики, гемостаза, газообмена в критическом состоянии у беременных на фоне тяжелой легочной патологии, осложнившейся острым респираторным дистресс-синдромом.

3. Провести сравнительный анализ влияния активной и выжидательной акушерской тактики на исход беременности и родов для матери и плода у беременных с тяжелой легочной патологией.
4. Разработать комплекс мероприятий по оптимизации тактики ведения беременных в критическом состоянии с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, развившемся на фоне тяжелой легочной патологии.

Научная новизна

Впервые проведен анализ материнской смертности в Красноярском крае обусловленной экстрагенитальными заболеваниями, установлена ведущая роль заболеваний легких в структуре материнской летальности.

В результате клинико-статистический анализ течения беременности, родоразрешения, перинатальных исходов на фоне тяжелого острого респираторного дистресс синдрома, развивающегося на фоне острых инфекционных заболеваний легких у беременных установлено, что материнская летальность и перинатальные потери ассоциированы с поздним обращением за медицинской помощью, запоздалым началом респираторной поддержки, запоздалым родоразрешением.

Установлено, что у больных с острыми инфекционными заболеваниями легких (грипп тип А (H1N1), туберкулез легких, внебольничная пневмония) изменения в гемостазе, такие как: хронометрическая гиперкоагуляция в сочетании с тромбинемией, гиперагрегацией тромбоцитов, снижением потенциала антисвертывающей системы с активацией фибринолиза в сочетании со сниженным PaO_2/FiO_2 , достоверным повышением величины ПДКВ, снижением торакопульмонального комплайенса является важным прогностическим фактором развития дистресс синдрома и неблагоприятного исхода для матери и плода.

Проведен сравнительный анализ выжидательной акушерской тактики и экстренного оперативного родоразрешения у беременных страдавших ОРДС на фоне острых инфекционных заболеваний легких. Статистически подтверждена эффективность раннего родоразрешения у беременных на фоне ОРДС.

Установлено, что активная тактика ведения обусловила выживаемость в 88,61% среди беременных, благоприятные перинатальные исходы в 89,88% случаев.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам диссертационного исследования создан рекомендательный протокол, который внедрен в работу ККК Центра охраны материнства и детства. На основании проведенного исследования сформулированы показания и критерии сроков оперативного родоразрешения у беременных в критическом состоянии на фоне тяжелых форм инфекционных заболеваний легких.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Активное ведение (ранее начало этиотропной терапии, коррекция системы гемостаза, респираторная поддержка, экстренное оперативное родоразрешение) беременных в критическом состоянии на фоне тяжелых форм инфекционных заболеваний легких позволяет снизить материнскую летальность и улучшить перинатальные исходы.
2. Раннее оперативное родоразрешение у беременных с тяжелой легочной, инфекционной патологией, осложнившейся респираторным дистресс-синдромом, является тактикой выбора, ассоциированной с лучшей выживаемостью больных и лучшим перинатальным прогнозом.
3. Раннее начало респираторной поддержки, в том числе перевод на ИВЛ у беременных в критическом состоянии на фоне тяжелых форм инфекционных заболеваний легких, обеспечивает лучший прогноз для плода и лучший прогноз выживаемости больной.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертационной работы были доложены, апробированы и получили одобрение на IV Российско-германском конгрессе по акушерству и гинекологии «Современные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности» (Калининград, 2014); заседании общества акушеров гинекологов (Красноярск 2015), XI краевой научно-

практической конференции анестезиологов-реаниматологов и неонатологов «Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии» (Красноярск 2015); в материалах VIII образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2015) и Всероссийской конференции «Три периода жизни женщины: медицинские проблемы и современные пути решения» (Чита, 2017).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультете Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, в практической работе ККК Центра охраны материнства и детства. Опубликованы методические рекомендации: «Рекомендательный протокол ведения и лечения респираторного дистресс синдрома, развившегося на фоне тяжелой инфекционной легочной патологии у беременных».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 в журналах ВАК, 1 монография, 4 тезиса.

Структура и объем

Диссертация изложена на 115 страницах печатного текста и состоит из: введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 6 рисунками. Библиографический указатель содержит 235 источника, из них в отечественной печати – 115, в иностранной печати – 120.

Личный вклад автора

Проведен обзор опубликованных данных по теме исследования, как в отечественной, так и в зарубежной литературе; автор лично принимал участие в курации пациенток в качестве лечащего врача; проведен проспективный и ретроспективный анализ медицинской документации с выкопировкой данных; проведена систематизация и анализ результатов исследования, сформулированы

выводы, подготовлены публикации, сформулированы методические рекомендации, оформлена диссертация и автореферат, осуществлено внедрение результатов исследования в учебный процесс и в практику здравоохранения.

ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Понятие материнской смертности и динамика изменения этого показателя в мире

Наиболее важным репродуктивно-демографическим показателем считается показатель или коэффициент материнской смертности, он непосредственно характеризует суммарную частоту случаев смерти беременных женщин и рожениц. Несмотря на увеличение уровня рождаемости, показатели смертности населения в Российской Федерации остаются, достаточно высокими [5, 7]. Согласно наиболее распространённой классификации по ВОЗ, в категорию материнских смертей попадают все летальные исходы, наступившие как в период самой беременности, так и в течение 42 дней после её окончания от любого патологического состояния, связанного с беременностью, за исключением несчастных случаев или других случайных причин [5, 6, 33, 50, 75, 76, 176, 193].

Показатель материнской смертности - один из основных критериев качества и уровня организации работы родовспомогательных учреждений, эффективности внедрения научных достижений в практическое здравоохранение. Однако большинство ведущих специалистов рассматривают этот показатель более широко, считая материнскую смертность интегрирующим показателем здоровья женщин репродуктивного возраста и отражающим популяционный итог взаимодействий экономических, экологических, культурных, социально-гигиенических и медико-организационных факторов [55, 58, 64].

Несмотря на успехи современной медицины, случаи материнской смертности в России и мире по-прежнему происходят. Значительное снижение материнской смертности отмечается со второй половины XX века. Благодаря развитию акушерско-гинекологической помощи в мире и России в частности, совершенствованию диагностических мероприятий, а также разработке новых методов лечения, удалось с 1990 года во всем мире снизить показатель материнской смертности практически на 47% [1, 7, 13, 14, 17, 18, 45, 46, 48, 51, 52, 56].

Статистика числа случаев смерти матерей на 100 000 живорожденных по частям света резко различается [56]. Структура представлена на рисунке №1.

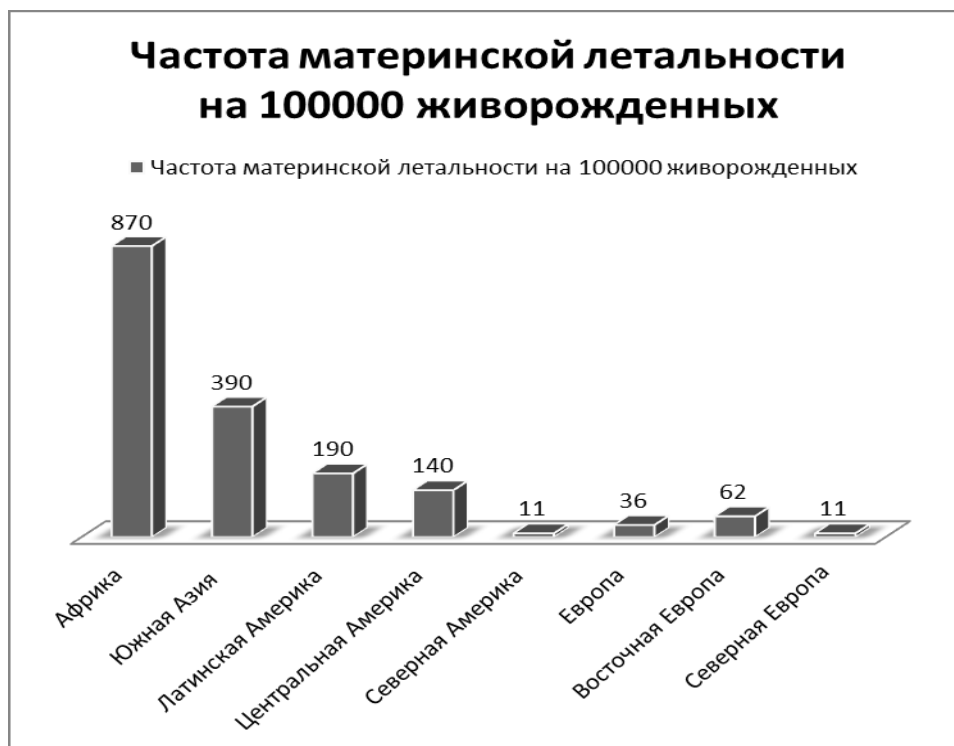


Рис.1 - Частота материнской летальности на 100000 живорожденных в мире

Страной с одним из самых низких показателем материнской смертности в мире в 2008—2010 годах была Белоруссия [56].

Структура причин материнской смертности в развитых странах, таких как США представлена на рисунке №2.



Рис.2 - Структура причин материнской летальности в развитых странах

С другой стороны, что касается причин материнской смертности в развивающихся странах, то особенную роль играют такие:

1. низкий уровень жизни;
2. неподготовленный персонал, принимающий роды;
3. отсутствие доступа к необходимой современной медицинской помощи;
4. отсутствие необходимого медицинского персонала в сельских районах.

ВОЗ определила структуру материнской смертности во всем мире:

1. более 130 тысяч смертей приходится на акушерские кровотечения;
2. около 130 тысяч смертей в результате сепсиса;
3. причиной примерно 110 тысяч смертей стала эклампсия;
4. около 80 тысяч смертей случаются из-за аборт, разрывов матки, эмболии;
5. еще не менее 80 тысяч смертей приходится на экстрагенитальные заболевания.

По данным Росстата, анализ случаев материнской смерти в Российской Федерации за 2014 год проведен на основании данных учетной формы № 003/у-МС «Карта донесения о случае материнской смерти», утвержденной приказом Минздравсоцразвития России от 23 июня 2006 г. № 500, а также пояснительных записок главных акушеров-гинекологов субъектов Российской Федерации, ежегодно подаваемых в Минздрав России к отраслевому годовому отчету по форме № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (Методическое письмо заместителя министра здравоохранения РФ, Яковлевой Т.В. от 9 октября 2015 г., «Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 году»).

Из литературы известно, что, по данным Минздрава России, в 2014 году зарегистрировано 232 случая материнской смерти (на 12 случаев меньше, чем в 2013 году); показатель материнской смертности составил 11,9 на 100 000

родившихся живыми, что на 7,8 % ниже, чем в 2013 году (12,9 на 100 000 родившихся живыми) [15, 17, 18, 21, 23, 30, 33, 34, 38, 41, 60, 73, 201].

Анализ материнской смертности в федеральных округах демонстрирует двоякую картину. С одной стороны, зарегистрирован рост в 2014 году показателя материнской смертности в Сибирском (на 24,4% к уровню 2013 года) и Северо-Западном (на 10,1 %) федеральных округах. С другой стороны, на 20,4 % снизился показатель материнской смертности в Южном федеральном округе, на 19,1% - в Приволжском, на 18,2% - в Центральном, на 14,9 % - в Уральском федеральном округе. Не изменилось число случаев материнской смерти в Северо-Кавказском и Дальневосточном федеральных округах. Наименьшие показатели материнской смертности в 2014 году зарегистрированы в Крымском (3,4 на 100 000 родившихся живыми), Приволжском (7,6) и Южном (7,8) федеральных округах, наибольшие - в Северо-Кавказском (18,0) и Дальневосточном (17,2) федеральных округах [21, 41, 54, 56, 76, 77, 79, 83].

По данным Минздрава России, в 2014 году не зарегистрированы случаи материнской смерти в 17 субъектах Российской Федерации (по данным Росстата - в 18 субъектах Российской Федерации); в 22 регионах (по данным Росстата — в 23) показатель материнской смертности составил менее 10,0 на 100 000 родившихся живыми, т.е. соответствовал уровню показателя в экономически развитых странах. Максимальные показатели материнской смертности в 2014 году зарегистрированы в Еврейской автономной области (42,4 на 100 000 родившихся живыми; 1 случай), Орловской области (35,5 на 100 000 родившихся живыми; 3 случая), Республике Саха (Якутия) (35,3 на 100 000 родившихся живыми; 6 случаев), Чеченской Республике (33,4 на 100 000 родившихся живыми; 11 случаев), Ярославской (33,0 на 100 000 родившихся живыми; 5 случаев) и Вологодской (30,9 на 100 000 родившихся живыми; 5 случаев) областях. Целевые значения показателей материнской смертности, утвержденные региональными «дорожными картами», в 2014 году не достигнуты в 30 субъектах Российской Федерации [93, 95, 96, 102, 103, 111, 113, 115].

Очень важно, что одной из ведущих причин материнской смертности являются аборты. Из числа умерших от абортов более 1/4 умирает в возрасте до 25 лет. В структуре причин смерти женщин от абортов ведущую роль играют сепсис и кровотечения. Снижение показателя абортов с 55,0 в 2000 г. до 32,0 в 2008 г. (на 1000 женщин фертильного возраста) сыграло положительную роль в динамике материнской смертности [1-4, 6, 12, 21, 22, 24-29].

В структуре причин материнской смерти в 2014 году первое место заняли экстрагенитальные заболевания (37,5 %), второе - отеки, протеинурия, гипертензивные расстройства (15,1 %), третье - кровотечения (14,2%). Показатель материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний в 2014 году не изменился и как в 2013 году составил 4,48 на 100 000 родившихся живыми [25-29].

Всемирная Организация Здравоохранения уверена, что уменьшить материнскую смертность можно при улучшении социально-экономического положения; при постоянном повышении уровня санитарной культуры населения в целом и беременных женщин в частности; при дальнейшем и постоянном развитии акушерской и гинекологической помощи, особенно в отдаленных и сельских районах [40].

1.2 Роль экстрагенитальных заболеваний в структуре материнской смертности (в частности заболеваний дыхательной системы)

По рекомендациям ВОЗ (1993) все случаи материнской смерти принято разделять на две большие группы. I группа – смерти, непосредственно связанные с акушерскими причинами, и II группа – смерти, опосредованно связанные с акушерскими причинами [47, 59, 72, 77, 84, 86, 87, 108].

Материнская смерть, относящаяся к I группе, - это смерть в результате акушерских осложнений состояния беременности (т.е. беременности, родов и послеродового периода), а также в результате вмешательств, упущений, неправильного лечения или цепи событий, последовавших за любой из

перечисленных причин, то есть те случаи, которые принципиально не могли бы произойти, если бы женщина не была беременной. Материнская смерть II группы – это смерть в результате существовавшей прежде болезни или болезни, развившейся в период беременности, вне зависимости от акушерских причин, но отягощенной физиологическим воздействием беременности [94, 108].

Экстрагенитальная патология в структуре материнской смертности занимает одно из ведущих мест. Общий анализ случаев смерти женщин от экстрагенитальных заболеваний свидетельствует, что у более чем половины из них беременность и роды были противопоказаны, однако тяжесть состояния женщины недооценивалась или вопрос о целесообразности пролонгирования беременности не рассматривался [110, 112, 114, 121, 123, 128].

Доля умерших от экстрагенитальных заболеваний после прерывания беременности составила 28,8%, из них болезни органов дыхания - 35,3%, болезни системы кровообращения - 17,6%, болезни органов пищеварения - 11,7%, по 5,9% - некоторые инфекционные и паразитарные болезни, врожденные аномалии; болезни нервной системы; травмы и отравления; новообразования; симптомы, признаки и отклонения от нормы [173-175, 182, 194].

Приведенная структура экстрагенитальных заболеваний, где ведущей причиной являются болезни органов дыхания, свидетельствует о необходимости совершенствования пульмонологической службы в стране, в акушерской практике в частности [55].

По мнению В.И. Медведя (2011), заведующего отделением внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», недостаточное внимание к пациенткам с явлениями ОРЗ – частая ошибка, имеющая очень серьезные последствия. Доказательством тому являются трагические события конца 2009 - начала 2010 гг., а именно гибель соответственно 53 и 39 женщин от гриппа и его осложнений, что привело к более чем полуторакратному росту показателя материнской смертности в Украине (с 14,7 в 2008 г. до 25,4 случаев на 100 тыс. живорожденных в 2009 г. и 22,3 в 2010

г.). Он отмечает, что почти во всех случаях гибели женщины были госпитализированы очень поздно, причем часто по вине врачей. Имели место случаи, когда в один и тот же день скорую помощь вызывали к беременной дважды: первая бригада не считала нужным госпитализировать больную, а вторая – доставляла ее в стационар уже в крайне тяжелом состоянии! И вне эпидемии гриппа в нашей стране ежегодно умирают 2-3 беременные или родильницы от пневмонии, начавшейся после ОРЗ. За много лет не было случая, когда бы стартовая антибактериальная терапия была правильной. А ведь по этому поводу есть очень четкий регламент, установленный нормативными документами МЗ Украины [8, 9, 11, 61, 179].

Пневмония - самая частая не акушерская инфекционная причина материнской смертности. Точная частота пневмоний, осложняющих беременность, неизвестна, но примерные цифры варьируют от 1 случая на 1287 родов до 1 случая на 367 родов. Несмотря на прием антибиотиков широкого спектра действия, смертность от пневмонии у беременных достигает 4%, а перинатальная смертность колеблется от 3 до 12% [18, 61, 106, 129, 163].

Основным осложнением для плода при пневмонии у матери является внутриутробное инфицирование. В таком случае прогноз неблагоприятен и для матери, и для плода: летальность достигает 80%. У детей, выживших после тяжёлых форм менингоэнцефалита или фетального гепатита, формируется грубая задержка психомоторного развития или хронический гепатит соответственно [25, 28, 196, 205, 214].

Течение имеющихся в общесоматическом анамнезе женщин хронических форм бронхолегочной патологии усугубляется во время беременности. Так, при длительном хроническом бронхите, отмечается, наряду с внутриутробным инфицированием плода, высокий процент рождения детей с низкими массовыми показателями.

Остается до конца не изученной проблема заболеваемости беременных женщин гриппом, как в г. Красноярске, так и в стране в целом.

Грипп – самое частое инфекционное заболевание у беременных. Во время эпидемии заболевают около 30-40% населения, в том числе и беременные. Частота смертельных исходов от гриппа и ОРЗ достигает 0,6%. Многие авторы отмечают отсутствие благоприятных сдвигов в летальности от гриппа, которая остается стабильной, несмотря на значительное снижение смертельных исходов от большинства инфекционных заболеваний. Чаще всего причиной смерти при гриппе является развитие пневмонии, которая регистрируется в период эпидемии в 15-21% случаев [18, 19, 33, 40, 92, 126, 135].

Беременные составляют группу высокого риска по неблагоприятному течению респираторных инфекций, среди которых грипп является лидирующим заболеванием [19, 125, 147].

Описаны крайне тяжелые формы гриппа у беременных с высоким уровнем летальности, наблюдаемые во время пандемии начала 20-го столетия. Пандемия гриппа А (H2N2) 1957 года унесла из жизни более 50% женщин, находящихся на разных сроках беременности, что составило до 10% всех смертельных случаев от этой инфекции в эпидемический сезон [19, 69, 149, 194].

События, вызванные последней пандемией гриппа, обусловленной циркуляцией вируса штамма А (H1N1) показали примерно сопоставимую частоту госпитализаций беременных с тяжёлым течением инфекции. Около 60% больных женщин нуждалось в интенсивных лечебных мероприятиях. Наиболее часто беременные госпитализировались во втором или третьем триместрах беременности, причём, до 51% из них имели различные отягощающие фоновые состояния [69, 145].

Летальность среди беременных с тяжёлой гриппозной инфекцией, вызванной вирусом А (H1N1), в разных регионах была различной. Так, в Нидерландах смертельных исходов за весь период пандемии зарегистрировано не было. В тоже время в других странах Европы летальность от гриппа среди беременных составляла от 0,7% (Греция), до 6,9% (Великобритания). За весь пандемический период в Англии летальность среди беременных составила

90:100000 клинических случаев. В Австралии и США доля умерших беременных женщин среди всех смертельных случаев от пандемического гриппа составляла от 1,6% до 16%. В России этот показатель составил 0,22 – 0,3% от всех беременных, повысив материнскую летальность до 15,8% [158, 161, 194, 217, 231].

Большинство смертельных случаев наблюдается в третьем триместре гестации, как наиболее критичном периоде беременности для женщины в плане трудно предсказуемого исхода гриппа [46, 53, 73, 86, 89, 94, 137].

Развитие одного из тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний – туберкулеза, остается весьма актуальной проблемой для современной клинической медицины. Количество ежегодных случаев туберкулеза среди беременных женщин зависит от периода, во время которого собирается данная информация. Беременность не предрасполагает к возникновению туберкулеза, не ухудшает и не улучшает его течение. Изучение 1565 беременных с туберкулезом доказало отсутствие негативного влияния беременности на данное заболевание, хотя большинство рецидивов развивались именно во время послеродового периода [50, 90, 97, 116].

Туберкулез не улучшает, не осложняет беременность и роды. Однако передача туберкулеза по системе мать-плод или мать-новорожденный является важным клиническим фактором в лечении беременной, больной туберкулезом женщины [46, 144].

Виды распространения туберкулезной палочки включают в себя гематогенное и лимфогенное распространения, передачу через плаценту и туберкулезный эндометрит во время беременности. Детальное изучение данной темы показало, что, несмотря на возможность передачи туберкулеза внутриутробно, новорожденный больше подвержен к болезни во время послеродового периода, нежели врожденно, особенно если в мокроте у матери содержатся палочки Коха, диагноз своевременно не поставлен и лечение не назначено [73, 145, 156].

Лучевая опасность от рентгенографии грудной клетки у беременной женщины должна быть сведена к минимуму. При подозрении на туберкулез рентгенограмма должна быть сделана после 12-й недели беременности. Рентгеновское исследование должно проводиться, если имеется положительный результат кожного теста, и, если надо исключить активный туберкулез легких. Однако это может потребоваться раньше, если у пациентки имеются ярко выраженные симптомы туберкулеза легких. Проведение кожного теста не является противопоказанием во время беременности, т. к. он не влияет на плод. Туберкулиновый ответ во время беременности не отличается от такового при отсутствии беременности.

Активный туберкулез легких, диагностированный во время беременности, должен лечиться комбинацией достаточно агрессивных препаратов. Однако, в данном случае вред, наносимый плоду, значительно превышает пользу для матери.

Как правило, обострение сопутствующих экстрагенитальных заболеваний – в частности, бронхолегочной системы, может осложняться развитием гнойно-септических процессов [82, 85, 121].

Ограниченность данных по частоте осложнённых форм гриппа, пневмоний и других форм бронхолегочной патологией среди беременных в разных субъектах Российской Федерации, в том числе Красноярске и Красноярском крае, и их госпитализаций во время подъёма заболеваемости, объясняется тем, что до недавнего времени системы мониторинга обычно не включали таких больных в особую группу наблюдения, и все случаи гриппа, пневмоний, а также туберкулеза у беременных входили в общую статистику инфекционной заболеваемости населения [7, 9, 11, 28].

В предотвращении материнской смертности большую роль играет правильная и четкая организация медицинской помощи беременной: тщательное врачебное наблюдение и при необходимости своевременная госпитализация беременных с отягощенным акушерским анамнезом, аномалиями положения и увеличении размеров плода, экстрагенитальными заболеваниями, - часто

заболеваниями бронхолегочной и сердечнососудистой системы. В России проблема материнской смертности остается очень актуальной и ее показатели на порядок превышают аналогичные показатели в развитых странах. При этом во многих регионах отсутствует единый подход к проведению интенсивной терапии и анестезиологического пособия у больных акушерского профиля, причем максимально качество интенсивного этапа лечения в большинстве случаев определяет исход беременности, как для матери, так и для новорожденного [24, 26, 36].

Таким образом, многие из приобретенных заболеваний легких имеют тяжелое течение, тем самым отягощают развитие беременности и родов, изменяют характер своего течения под влиянием беременности, являются причиной материнской смертности, рождения больных детей и перинатальной смертности.

1.3 Влияние экстрагенитальных заболеваний (заболеваний дыхательной системы в частности) на перинатальный исход и младенческую смертность

Доказанный факт, что основа здоровья человека закладывается ещё в перинатальном периоде, поэтому мероприятия, направленные на улучшение состояния здоровья матери и внутриутробного развития плода, в конечном итоге являются залогом здоровья будущих поколений. Вероятность серьёзных повреждений в это время значительно выше, чем в другие периоды жизни человека. Именно от перинатального периода во многом зависят физическое, нервно-психическое и интеллектуальное развитие, а также здоровье ребёнка в целом. Именно на этом этапе могут подействовать факторы, приводящие к перинатальной смерти [71, 92, 94].

Один из серьёзных факторов риска перинатальной смертности — наличие сопутствующих экстрагенитальных патологий, в частности заболеваний дыхательной системы [124-127, 139-142, 233].

Так, например, одним из заболеваний, являющихся показанием к прерыванию беременности, является туберкулез легких, подтвержденный бактериологически и гистологически, на основании приказа Минздрава РФ №736 от 2007 г. По данным ВОЗ (2007), Российская Федерация занимала первое место по заболеваемости туберкулезом в Европейском регионе. Из всех случаев туберкулеза у женщин на их детородный возраст приходится более 41% случаев. Установлено, что туберкулез органов дыхания у беременных повышает частоту возникновения плацентарной недостаточности, проявляющейся задержкой развития плода, гипоксией плода и преждевременным прерыванием беременности. Высокий уровень общей перинатальной заболеваемости, в том числе развитие глубокой умственной отсталости у новорожденного, характерный для новорожденных от матерей, страдающих туберкулезом легких, на фоне адекватной терапии туберкулеза сохраняется, однако снижается частота асфиксии новорожденного [15, 23, 30, 35, 37-39, 62, 64, 66, 152-158].

Туберкулез чаще всего развивается в первой половине беременности, либо в течение 6 месяцев после родов. Стоит заметить, что заболевание, выявленное во время беременности или после родов, протекает тяжелее, чем выявленное до беременности. Вспышки туберкулеза в послеродовом периоде протекают очень тяжело, часто процесс становится генерализованным (милиарный туберкулез, туберкулезный менингит) [44, 50, 57, 58, 90, 97, 100, 101, 104-107, 144-146, 210].

Однако в акушерской практике чаще всего приходится иметь дело с внебольничной пневмонией [65, 67, 70, 74].

Течение пневмонии у беременных бывает нередко более тяжелым в связи с изменениями механики легочной вентиляции и дополнительной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему. Однако оно может быть и стертым, без высокой лихорадки, выраженных явлений интоксикации, патологических сдвигов в крови. Степень тяжести пневмонии может быть различной и определяется степенью дыхательной недостаточности, выраженностью интоксикации, наличием осложнений, декомпенсацией сопутствующих заболеваний. Тяжелое течение

характеризуется многодолевым поражением, пневмонией единственного легкого, такими осложнениями, как сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность III степени, нарушение выделительной функции почек. Среди хронических сопутствующих заболеваний наиболее неблагоприятное влияние на течение пневмонии при беременности оказывают хронические обструктивные заболевания легких, бронхоэктатическая болезнь, кифосколиоз, сахарный диабет, тяжелые пороки сердца, застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные заболевания (состояния, в том числе ятрогенные (длительная терапия глюкокортикостероидами, иммуносупрессантами и т. п.) [80, 85].

Наиболее частыми возбудителями пневмоний у беременных: пневмококки, стрептококки и гемофильные палочки, реже стафилококки, клебсиелла, энтеробактерии, легионелла. В последнее десятилетие возросла этиологическая значимость таких возбудителей, как микобактерии, пневмоцисты, микоплазма, хламидии. Микоплазменной и хламидийной инфекции, как правило, подвержены молодые люди. В свою очередь эпидемии гриппа способствуют учащению пневмоний, вызванных вирусами гриппа А, В, С, пара-гриппа, аденовирусами и т.д [129, 132, 133].

К факторам, повышающим вирулентность микроорганизмов (что приводит к антибиотикорезистентности), усиливающим риск аспирации, патологической колонизации верхних дыхательных путей, отрицательно влияющим на защитные силы организма, то есть к модифицирующим факторам, относятся: постельный режим, особенно в положении лежа на спине, прерывание беременности или роды, операции на органах малого таза, брюшной полости, грудной клетки, длительное пребывание в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), искусственная вентиляция легких, трахеостомия, нарушение сознания, терапия бета-лактамами или другими антибиотиками широкого спектра действия, проводимая в течение последних трех месяцев, табакокурение, алкоголизм, психоэмоциональный стресс и т.д [133].

Пневмония рассматривается как фактор повышенного риска для развития многих осложнений беременности и родов (плацентит, многоводие, выкидыши, преждевременные роды, нарушения плацентарного кровотока, послеродовой эндометрит, сепсис и др.). Своевременная диагностика заболевания, рациональное дифференцированное применение современных антибактериальных средств, правильный выбор тактики ведения беременности, родов, послеродового периода позволяют существенно ограничить отрицательные последствия пневмонии для плода [138, 149, 169, 172, 177, 178].

Еще одним серьезным экстрагенитальным заболеванием является пандемический грипп А (H1N1). Большинство случаев протекают без осложнений и заканчиваются спонтанным выздоровлением с формированием иммунитета. Лечение обычно осуществляется в амбулаторных учреждениях системы здравоохранения [63, 68, 69, 88, 89].

Симптоматика пандемического гриппа А (H1N1) в целом не имеет существенных клинических отличий от обычного сезонного гриппа. Однако для него характерны вовлечение в процесс всех возрастных групп населения, в том числе лиц молодого и среднего возраста, а также более частые осложнения со стороны легких, в особенности у пациентов, относящихся к группе риска. В группу риска входят: беременные женщины, пациенты с избыточным весом, пациенты с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, пациенты с кахексиями, пациенты с субкомпенсированным и декомпенсированным сахарным диабетом, пациенты с хронической сердечнососудистой патологией (за исключением изолированной артериальной гипертензии), пациенты с иммунодефицитными состояниями (врожденные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа), дети в возрасте до двух лет. Зачастую грипп у беременных женщин осложняется вирусной пневмонией [91, 98, 99, 118, 120, 122].

По данным Министерства Здравоохранения России, к настоящему моменту нет сведений, свидетельствующих о повышении риска заражения гриппом

беременных, в том числе и вызванным подтипом А (H1N1). Однако, в силу гормональных и физиологических изменений, происходящих в организме в период беременности, в случае возникновения заболевания, беременные женщины подвержены большому риску развития осложнений. Так, на основании эпидемиологических данных за последние несколько десятилетий, специалисты ВОЗ включили беременных в группы риска развития тяжелого/осложненного течения гриппа. По данным мета-анализов, учитывающих только лабораторно подтвержденные случаи заболевания гриппом в период последней пандемии, установлено, что: 1. Беременные женщины, больные гриппом, требуют госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные; 2. Наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в третьем триместре беременности; 3. Более 8% госпитализированных беременных (преимущественно в третьем триместре заболевания) требуют проведения интенсивной терапии; 4. Показатель летальности от гриппа среди пациенток в третьем триместре беременности максимален и достигает 16,9%, а уровень смертности среди всех госпитализированных взрослых составляет 6%; 5. Преждевременные роды у беременных с гриппом наблюдаются в 3 раза чаще; 6. Перинатальная смертность в 5 раз выше [131].

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания, как правило, сопряжено с развитием различного рода осложнений. В ряде случаев происходит утяжеление характера течения заболевания с развитием ОДН и SIRS. Кроме того, могут появиться и акушерские осложнения в виде кровотечений, интранатальной гибели плода и формирования послеродовых гнойно-септических осложнений. Так неблагоприятные исходы беременности были зарегистрированы во время всех предыдущих пандемий гриппа. Во время пандемии гриппа 1918 года среди беременных женщин достаточно часто отмечалось развитие синдрома потери плода (до 5.6%). Похожая картина наблюдалась и в период азиатской пандемии гриппа 1957 года [147, 148].

По данным Климова В.А. (2009), при осложненном течении гриппа преждевременные роды возникают у 16,5% рожениц, а частота самопроизвольного прерывания беременности достигает 20-25%. Кроме того, у новорожденных отмечается высокая частота регистрации дефектов развития центральной нервной системы и других систем. Причинами этого явления могут быть как непосредственно эмбриотоксическое действие вируса на ткани и оболочки плода, так и нарушение маточно-плацентарного кровообращения на фоне интоксикации и гипертермии. В серии исследований, проведенных японскими учеными, доказана возможность развития местной воспалительной реакции в тканях оболочек плода при инфицировании вирусом гриппа типа А [54].

Кроме того, установлена способность вируса гриппа типа А вызывать апоптоз клеток хориона и экспрессию в них генов провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α , IFN- β , а также ряда хемокинов: MCP-1, MIP-1 β , IL-8, GRO- α , GRO- β , ENA-78. Хемокины привлекают в очаг воспаления моноциты и нейтрофилы, которые дифференцируются под действием провоспалительных цитокинов и участвуют в фагоцитозе зараженных вирусом клеток. Подобный механизм развития гриппозной инфекции в тканях оболочек плода может иметь место при тяжелом течении гриппа у беременных и вносить свой вклад в развитие патологии плода и ухудшение состояния беременной [151, 152].

Ряд исследователей указывают на возможность трансплацентарной передачи вируса гриппа от матери плоду. Вместе с тем, убедительных данных о возможности внутриутробного инфицирования плода не получено ни в одном исследовании, хотя наблюдения 2009 года позволяют предположить, что инфицирование субтипом А(H1N1) может сопровождаться трансплацентарной передачей вируса гриппа от будущей матери к плоду [150].

Наибольшую опасность грипп представляет на ранних сроках беременности, до 12 недель. На этих сроках происходит закладка органов и тканей будущего малыша, поэтому в это время особенно важно благоприятное

течение беременности. Далее ребенок только растет и заболевание гриппом уже не сможет сказаться на структуре органов. Вместе с тем данные изучения влияния гриппозной инфекции на плод весьма противоречивы. Существуют статистические исследования, доказывающие связь врожденных дефектов плода с перенесенной гриппозной инфекцией на ранних сроках беременности. Статистически значимая связь установлена для таких дефектов, как расщелина губы с или без волчьей пасти, а также дефектов развития нервной трубки и врожденных пороков сердца. В ряде исследований установлена возможная связь между перенесенным матерью гриппом и последующим развитием у ребенка лейкемии, шизофрении, болезни Паркинсона и аутизма, различных неврологических заболеваний и метаболических расстройств [161-168].

Особый интерес представляют клинические наблюдения врачей-гинекологов Красноярского края. У беременных с гриппом в период пандемии 2009–2010 года при ультразвуковом исследовании достаточно часто диагностировалась ретрохориальная гематома. Данная патология встречалась только при наличии гриппа у матери на ранних сроках беременности [24, 25].

Многие авторы отмечают, что частота развития фетоплацентарной недостаточности (ФПН), самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности, а на поздних сроках синдрома задержки внутриутробного развития плода, гестоза, преждевременных родов, антенатальной гибели плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у пациенток с тяжелой легочной инфекционной патологией выше, чем в общей популяции [170, 171].

Для беременных пациенток с заболеваниями органов дыхания имеются особенности родовспоможения [54].

В случае родов через естественные родовые пути при доношенной беременности и наличии условий показано выключение потуг путем наложения акушерских щипцов. Вакуум-экстракция плода требует потуг со стороны женщины (сопровождается повышением давления в грудной клетке, что также

негативно сказывается на состоянии матери), и в последующем отмечается ухудшение рентгенологической картины в легких и усугубление дыхательной недостаточности. Положение женщины на операционном (родовом) столе должно быть обязательно с приподнятым головным концом (30°) и ингаляция увлажненного подогретого кислорода [183, 186, 187].

Решение о прекращении беременности у пациенток с пневмонией должно основываться на следующих положениях:

- известные акушерские и соматические показания к родоразрешению и прерыванию беременности;
- нарастающая гипоксия жизнеспособного плода (32 недели гестации и более), вследствие нарастающей гипоксемии у матери.

При «замершей» (неразвивающейся) беременности, особенно у пациенток на ИВЛ, придерживаются выжидательной тактики. Как правило, через несколько суток происходит самопроизвольное изгнание плодного яйца.

Несмотря на достаточно высокую изученность вопросов акушерской тактики у беременных с различными формами туберкулеза, материнская смертность от данного заболевания остается на достаточно высоком уровне, поэтому исследования направленные на оптимизацию тактики и разработку новых прогностических критериев для адекватной и своевременной оценки факторов риска развития осложнений являются необходимостью для дальнейшего снижения количества случаев материнской смертности.

1.4 Акушерские и реаниматологические подходы к лечению и ведению беременных с тяжелым ОРДС-синдромом в России и мире

Острый респираторный дисстресс-синдром (ОРДС) представляет собой один из ведущих патологических механизмов, определяющих риск неблагоприятного течения инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у беременных. Развитие ОРДС реализуется за счет вирус-опосредованного цитолиза эпителиоцитов дыхательных путей, в особенности бронхиол и альвеолоцитов. Вследствие этого возникает массивная экссудация богатой

белками жидкости из микрососудов в интерстиций, затем в альвеолы и бронхиолы, нарушается продукция сурфактанта, формируются микроателектазы и внутрилегочные шунты, что в конечном итоге приводит к развитию прогрессирующей гипоксемии с последующим повреждением головного мозга и других органов. Механизм формирования отека легких у больных тяжелыми формами гриппа, как правило, мембраногенный. Первичное нарушение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран легких возникает при развитии и прогрессировании как ОРДС, так и вторичной пневмонии. Однако при наличии сопутствующей хронической патологии сердечно-сосудистой системы на фоне тяжелого течения гриппа возможно развитие и гидростатического (кардиогенного) отека легких [11, 109, 205-207]. Патогенетический механизм развития ОРДС представлен на рисунке 3.

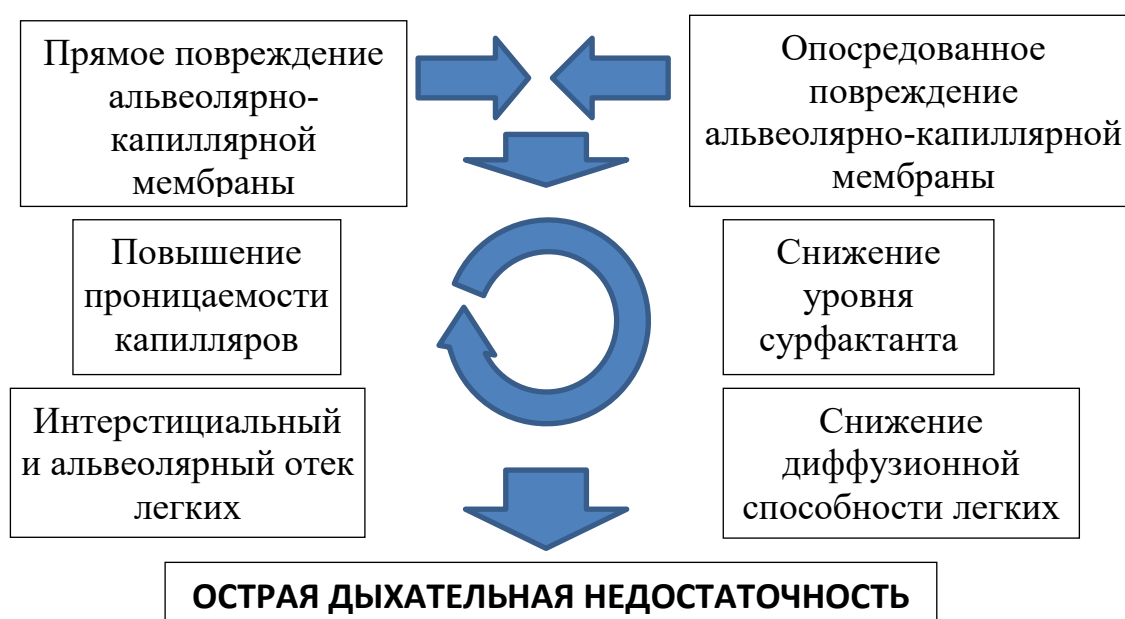


Рис. 3 – Патогенез развития ОРДС

ОРДС у беременных и у родильниц диагностируется сравнительно редко (в 0,016–0,035% ко всем родам), но может быть непосредственной и сопутствующей причиной смерти женщин (20–98%) и их детей (20–50%). Синдром острого повреждения лёгких (СОПЛ) и ОРДС очень часто присутствует в структуре синдрома полиорганной недостаточности в критических состояниях у акушерских больных. Самые разнообразные патологические процессы на фоне гипергидратации, дисфункции эндотелия сосудов, воспалительного материнского

ответа (MSIR – Maternal systemic inflammatory response) приводят к повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны с последующим нарушением системы сурфактанта и очень быстрому прогрессированию дыхательной недостаточности с тяжёлой гипоксемией, тканевой гипоксией, что еще более увеличивает степень органических нарушений. Основные потенциальные факторы развития ОРДС у беременных включают в себя аспирацию желудочным содержимым, воздействие токолитиков, преэклампсию/эклампсию, пиелонефрит, хориоамнионит, эндометрит, септический аборт, тромбоэмболию, эмболию околоплодными водами, бактериальную вирусную пневмонию, массивные кровотечения и гемотрансфузии. Кроме того, во время беременности большое значение имеет оценка состояния плода и метод родоразрешения у больных с тяжёлой дыхательной недостаточностью [110].

По рекомендациям Американско-европейской Согласительной Конференции (1994) основное различие этих двух синдромов заключается в величине индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 , который при СОЛП составляет 200–300, а при ОРДС — менее 200 (норма — более 400 [192, 193, 195, 196]).

Течение ОРДС у беременных и родильниц не отличается от такового у небеременных, а критериями постановки диагноза являются факт повреждения легкого, необходимость адекватной оксигенации с помощью ИВЛ, данные клинических и рентгенологических исследований, биохимических анализов. Для семиотики ОРДС прежде всего характерны тахипноэ, ощущение нехватки воздуха (одышка), раннее развитие гипоксемии, быстрое снижение растяжимости легких, поражение которых имеет, как правило, двусторонний характер. А.В. Куликов и соавт. (2001) у беременных выделяют 4 стадии ОРДС: I стадия — фаза повреждения. Явные клинические и лабораторные признаки отсутствуют. Это стадия прогрессирования. II стадия — фаза нарастания дыхательной недостаточности. Характерны одышка, гипоксемия 80–70 мм рт. ст., но нет явной гипоксии. Рентгенологически выявляются расширение корней легких и усиление легочного рисунка, имеются единичные очаговые затемнения без тенденции к

слиянию. Показана респираторная помощь — ИВЛ. III стадия — прогрессирующая дыхательная недостаточность. Выражены одышка, артериальная гипертензия, тахикардия. Развиваются гипоксемия менее 60 мм рт. ст. и гипокапния. Кислородотерапия положительного эффекта не дает. Повышается бронхиальная секреция. Отмечаются явные признаки ДВС-синдрома, в легких — сухие и влажные хрипы. Рентгенологически — очаговые, склонные к слиянию изменения во всех отделах легких. Абсолютно показана ИВЛ. IV стадия — терминальная. Сопровождается нарушением сознания, ишемией миокарда с развитием альвеолярного отека легких. Выраженная гипоксемия сочетается с гиперкапнией, развиваются артериальная гипотензия, олигурия, метаболический ацидоз. Рентгенологически — картина субтотального или тотального затемнения в легких. Абсолютно показана ИВЛ [197, 199-201].

Некоторые специалисты считают, что при ОРДС экстренное родоразрешение ухудшает прогноз и поэтому должно проводиться только при дополнительных осложнениях, угрожающих жизни матери и плода. Лечебная программа включает в себя срочную, бережную интубацию, продленную ИВЛ (до 2–3 недель) и назначение симптоматических медикаментозных средств для поддержания функций других страдающих органов и систем организма. После родов женщин ведут как небеременных, особое внимание обращают на борьбу с инфекцией. Потребность в такой тактике объясняется тем, что пролонгация беременности даже на 1 неделю уменьшает риск развития ОРДС у детей на 30%. У большинства плодов (до 90%), родившихся от матерей с ОРДС, в первую неделю жизни выявляется клиническая картина ОРДС и СПОН с нередким (до 50%) летальным исходом [201].

По мнению многих авторов, к выжидательной тактике даже при суперсовременной респираторной поддержке при ОРДС следует относиться с осторожностью, так как число представленных наблюдений, как правило, невелико, а показатели смертности женщин и детей при срочном и отсроченном родоразрешении больных различаются мало. Данную тактику можно было бы

принять при условии раннего включения в курс лечения беременных этиопатогенетических методов экстракорпоральной детоксикации. К сожалению, они применяются редко, после родоразрешения и, как правило, на запущенных стадиях ОРДС. Длительная ИВЛ травматична, требует выполнения трахеостомии, сопровождается усугублением гиповолемии, баротравмой легких, ухудшением гемодинамики, развитием сепсиса и других осложнений [202-204].

Результаты интенсивной терапии больных с ОРДС во многом зависят от исхода лечения того патологического состояния, на фоне которого развился синдром, а успешная реализация программы лечения определяется конкретной клинико-физиологической ситуацией (стадией осложнения), полностью оценить которую можно лишь с помощью многокомпонентного мониторингового контроля важнейших функций и систем организма (уровня газов крови, ОЦК, ЦВД, давления заклинивания в легочной артерии, осмо-, онкометрии плазмы крови и проч. [201].

При ОРДС развивается внутрилегочный шунт справа налево, и поэтому кислородотерапия даже при использовании 100% кислорода оказывается малоэффективной. ИВЛ является вынужденной мерой, так как улучшает оксигенацию крови за счет расправления ателектазированных участков легких, снижения степени артериовенозного шунтирования, уменьшения энергетических затрат на работу дыхания, а также позволяет выиграть время для диагностики причин критического состояния и проведения патогенетической терапии. Применение современных респираторов с увлажнителями и бактериальными фильтрами, выбор оптимальных режимов вентиляции повышают эффективность и безопасность процедуры. Альтернативой ИВЛ у части больных может стать неинвазивная вентиляция легких, которая позволяет проводить респираторную поддержку без интубации трахеи у пациенток с сохраненным сознанием и спонтанным дыханием [205-217].

Особое место в протоколе лечения отделения респираторной медицины Университетской клиники (Виннипег, Канада) занимают методы

экстракорпорального газообмена (мембранной оксигенации, удаления углекислоты) и детоксикации (гемосорбция, плазмаферез, гемофильтрация). Особенно опасны роды из-за совокупности повреждающих факторов (травма, кровопотеря, врачебные манипуляции, в том числе ИВЛ, избыточная и неадекватная инфузионная и медикаментозная терапия) [201].

В результате работы с отечественными и зарубежными источниками литературы установлено, что данные об особенностях ведения беременных с РДС-синдромом в России и за рубежом минимальны, а учитывая высокую актуальность настоящей проблемы, возникает необходимость проведения новых исследования, направленных на оптимизацию тактики ведения и лечения беременных с экстрагенитальной патологией, что в дальнейшем позволит снизить уровень материнской и перинатальной летальности, и более эффективно использовать средства, выделяемые на лечение данной категории больных.

ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование состояло из следующих этапов:

- изучение и анализ материнской смертности в Красноярском крае и г. Красноярске от инфекционных заболеваний дыхательной системы в период 2009-2014 гг.;
- изучение и анализ результатов лечения 79 беременных женщин с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, вызванным инфекционными заболеваниями легких, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) КГБУЗ «Краевая Клиническая Больница» №1 в период 2009-2014 гг., ОРИТ КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1»;
- изучение и анализ тактики родоразрешения беременных с тяжелым течением инфекционных заболеваний легких;
- разработка рекомендаций для оптимизации тактики ведения беременных в критическом состоянии с тяжелым респираторным дистресс-синдромом.

На первом этапе исследования проведено изучение и анализ показателя материнской смертности за период 2009-2014 гг. на территории г. Красноярска и Красноярского края на основании данных медицинской документации и экспертных заключений случаев материнских смертей от инфекционных заболеваний дыхательной системы, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) КГБУЗ «Краевая Клиническая Больница» №1, КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1».

Единицей наблюдения на данном этапе был случай материнской смерти. Число случаев материнских смертей за исследуемый период составило – 9 женщин, 5 случаев в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере, 4 случая в Красноярской краевой клинической больнице. Данный этап исследования включал изучение причин смерти умерших женщин, время

обращения за медицинской помощью, объемы получаемой медицинской помощи, характер и частоту развивавшихся осложнений, анализ перинатальной летальности.

Были изучены все случаи материнской смертности от инфекционных заболеваний органов дыхания за весь период исследования.

На втором этапе проанализированы результаты лечения 79 беременных женщин с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, вызванным инфекционными заболеваниями легких, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) КГБУЗ «Краевая Клиническая Больница» №1, КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1» в период 2009-2014 гг.

Обследование, ведение и лечение всех беременных в нашем исследовании, проводилось на основании действующих федеральных и краевых приказов и протоколов:

- Приказ № 572н от 1 ноября 2012 г. "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»
- Приказ №109 Минздрава РФ от 21.03.2003 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации"
- Приказ № 387-орг министерства здравоохранения Красноярского края от 30 июля 2013 г. "О маршрутизации беременных»
- Клинические рекомендации Минздрава РФ «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода: клинические рекомендации (протокол)» (утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации, 06.05.2014)

- Клинические рекомендации Минздрава РФ «Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях: клинические рекомендации (протокол лечения)» (утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации, 21.09.2015)
- Клинические рекомендации Минздрава РФ «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях: клинические рекомендации (протокол)» (утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации, 29.05.2014)

Комплексно оценивались показатели систем гемодинамики, гемостаза, газообмена у беременных в критическом состоянии на фоне тяжелых форм инфекционных заболеваний легких.

Были исследованы абсолютные показатели акушерских осложнений у женщин группы исследования, среди которых встречались такие, как развитие метроэндометрита, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гипотоническое кровотечение, преждевременные роды, и, к сожалению, летальные исходы для матери и плода.

Далее был проведен анализ характера интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) КГБУЗ «Краевая Клиническая Больница» №1, КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1». Исследованы параметры проводимой противовирусной терапии, эмпирической антимикробной терапии, гемодинамической поддержки и инфузионной терапии, газовый состав крови, показатели параметров гемодинамики: уровни ЦВД, АДср, диуреза, гематокрит; особенности респираторной и нутритивной поддержки, показатели гемостаза, а также основные клинико-лабораторные показатели.

Динамическая оценка механических свойств легких проводилась на основании следующих параметров: дыхательный объем (V_t), пиковое давление

вдоха (PIP), положительное давление конца выдоха (PEEP), динамический легочно-торакальный комплайнс (Clt,d).

Комплексная оценка динамики показателей газообмена осуществлялась путем постоянного мониторинга FiO_2 , SpO_2 и $PetCO_2$ с помощью многофункциональных мониторов (Viridia M4 Agilent Technologies, США) и по данным газового анализа (газоанализатор ABL 700, Radiometer, Дания), с последующим расчетом следующих показателей: парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2), парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), альвеолярно-артериальный градиент по кислороду ($AaDO_2$), респираторный индекс (PaO_2/FiO_2). Исследование механических свойств легких и газообмена проводилось в начале респираторной поддержки, на 1-е (1 этап), 3-е (2 этап), 5-е (3 этап), 7-10-е (4 этап) сутки ее проведения.

Для изучения динамики сдвигов системы гемостаза у всех исследуемых беременных проводилась оценка гемостаза на основании следующих тестов: 1) количество тромбоцитов фазово-контрастным методом; 2) определение фибриногена; 3) протромбиновый индекс; 4) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); 5) ортофенотролиновый тест (ОФТ); 6) Д-димеры полуколичественным методом на следующих этапах: :1 этап - перед родоразрешением, 1-е (2 этап), 2-е (3 этап), 3-е (4 этап), 4-5 (5 этап), 7-10 (6 этап) сутки интенсивного лечения.

Объем проведенных лабораторных исследований определялся необходимостью получения объективного представления о соматическом статусе больных и оценки эффективности проводимой интенсивной терапии. Исследования проводились в клинической лаборатории КГБУЗ «Краевая Клиническая Больница №1».

У всех больных в объем лабораторных исследований входили: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение группы крови и резус-фактора, а также биохимические показатели крови (уровни глюкозы, белка и его фракции, билирубина, АЛТ, АСТ, амилазы, калия, натрия, мочевины, креатинина в крови).

Изучали следующие клинико-лабораторные показатели крови у женщин группы исследования: уровни гемоглобина (Hb), эритроцитов, лейкоцитов, общего белка и его фракций, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), калия (К), натрия (Na), мочевины, креатинина перед родоразрешением (1-ый этап), на 2-е (2 этап), 3-е (3 этап), 5-е (4 этап), 7-12 (5 этап) сутки интенсивного лечения. Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

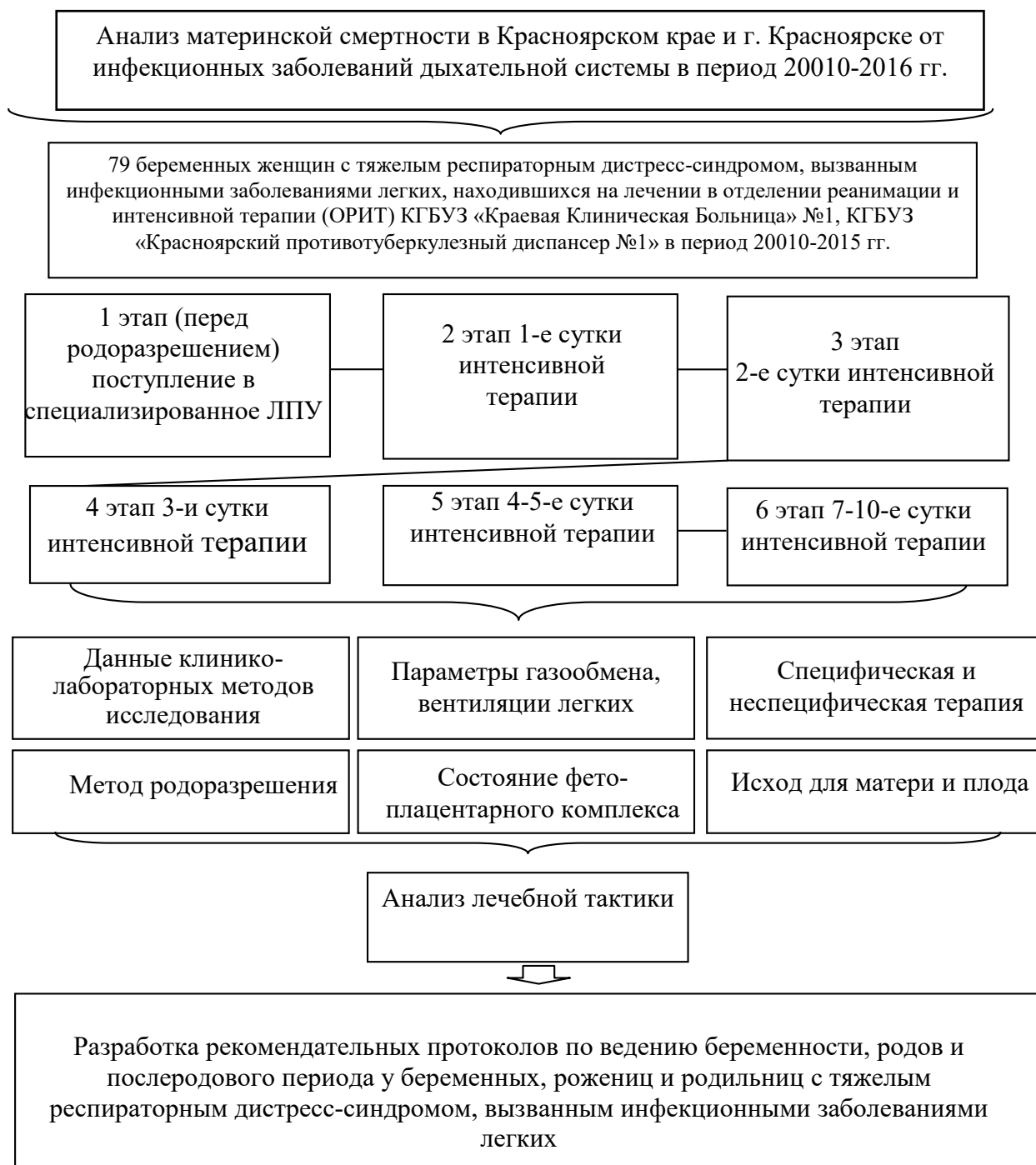


Рис. 4 – Дизайн исследования

Для контроля за состоянием плода использовали УЗИ плода и фетоплацентарного комплекса, доплерографию, кардиотокографию при поступлении в стационар и по показаниям в динамике лечения.

Анализ тактики родоразрешения беременных с тяжелым течением инфекционных заболеваний легких был проведен для всех женщин группы исследования. Учитывались срок и способ родоразрешения, развивавшихся осложнения, исходы для матери и плода.

Статистическая обработка осуществлялась при применении пакета анализа SPSS Statistics 19.0 с помощью программ «Microsoft Office 2010». Нормальность распределения определялась на основе критерия Shapiro-Wilk.

Для нормального распределения проводилась оценка основных характеристик количественных признаков (средняя арифметическая и ошибка средней арифметической – $M \pm m$, максимальное значение – max , минимальное значение – min , σ , коэффициент вариации – v). Для качественных признаков – в виде абсолютных значений, процентных долей.

Анализ полученных данных производился с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программного обеспечения MS Office, Excel и Statistica 6.0. Для проверки статистических гипотез были использованы следующие методы: t-критерий Стьюдента (для анализа выборок с распределением, приближенным к нормальному); непараметрические критерии – критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, критерий Крускала-Уоллиса и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При этом различия считались достоверными при 95%-ом пороге вероятности ($p < 0,05$).

ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ материнской смертности и перинатальных показателей в Красноярском крае у беременных, страдавших тяжелыми инфекционными заболеваниями дыхательной системы

Красноярский край занимает в России центральное географическое положение, охватывая территорию в 3000 километров от Северного Ледовитого океана до южных отрогов Алтайско-Саянской горной системы.

Численность постоянного населения Красноярского края составляет 2 838,3 тыс. человек. В сельской местности Красноярского края по состоянию на 01.01.2013 проживали 668 168 человек (с учетом переписи населения). Из общей численности сельского населения: 398 042 человека - трудоспособного возраста, 141 756 человек - старше трудоспособного. Доля сельского населения составляет 23,5% от общей численности населения края.

Краевой центр - Красноярск. Город является одним из крупнейших промышленных городов Российской Федерации, численность населения города и подчиненных территорий на 1 января 2016 года составляет 1067861 человек. Как известно, наиболее четким критерием экономического развития страны в целом и города в частности, является показатель уровня здоровья населения.

Был проведен анализ уровня развития службы материнства и детства, организации акушерско-гинекологической помощи в Красноярском крае в период 2012-2016 гг.

Данные по изменению численности женского населения фертильного возраста в Красноярском крае приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Численность женщин фертильного возраста в период 2012-2016 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	Прирост к 2011, %
<i>Общая численность женщин, абс</i>	1510612	1515190	1518547	1521281	1522762	0,804

<i>Численность женщин фертильного возраста, абс</i>	761779	750663	740279	730886	729476	-4,24
<i>Численность женщин фертильного возраста, %</i>	50,43%	49,54%	48,75%	48,04%	47,90%	-5,016
<i>Рождаемость, абс</i>	38 545	41 393	41 459	41 511	41 317	7,19

Установлено, что общая численность женщин в Красноярском крае за последние 5 лет повысилась на 0,8%. Имеет место тенденция к уменьшению для когорты женщин фертильного возраста – убыль достигает 4,24%, однако уровень прироста рождаемости имеет положительную динамику – за 5 лет зарегистрирован рост на 7,19% (таблица 1).

По данным ВОЗ, заболевания дыхательной системы занимают третье место среди причин заболеваемости, инвалидности и смертности населения. Многие из приобретенных заболеваний легких отягощают развитие беременности и родов, изменяют характер своего течения под влиянием беременности, являются причиной рождения больных детей и перинатальной смертности.

Болезни органов дыхания являются ведущей патологией на территории Сибирского Федерального округа, в Красноярском крае они вышли на первое место в структуре общей заболеваемости населения и составляют в среднем около 21,1%.

Показатель материнской смертности в крае также претерпел изменения. К 2014 году сократился показатель материнской смертности, достигнув 9,7 (4 случая) на 100 тысяч живорожденных, что относительно показателя 2010 года на 53,2% ниже (20,7 на 100000 живорожденных, 8 случаев). В Сибирском регионе показатель в 2014 году значительно вырос (14,7 на 100000 живорожденных) относительно 2013 года – 12,2 на 100000 тысяч родившихся живыми. В целом в РФ наблюдается тенденция снижения показателя материнской смертности за

период 2010-2014 гг. (2010 – 16,5 на 100000 тысяч живорожденных; 2014 – 10,8 на 100000 тысяч живорожденных (таблица 2).

При проведении анализа лечения, родоразрешения и интенсивной терапии больных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом установлено, что для группы обследованных больных материнская смертность в период исследования 2009-2014 гг. составила 11,41% (9 женщин), в тоже время по опубликованным данным российских и зарубежных исследователей материнская смертность при инфекционных заболеваниях органов дыхания с тяжелым респираторным дистресс-синдромом колеблется в пределах 6-15%, что не противоречит полученным нами данным. Общий показатель материнской смертности в Красноярском крае вне зависимости от причинно-следственного фактора за 2014 гг. составил 9,7 ‰ (4 случая) живорожденных. Случаев материнской смертности вне стационара в 2014 году в Красноярском крае не зарегистрировано. В 2016 году в структуре материнской смертности ЭГЗ составляют 75% (из 4 случаев – 3 случая ЭГЗ): пневмония после ОРВИ – 2.

Таблица 2 - Динамика показателя материнской смертности в Красноярском крае за 2012-2016 годы (данные Крайкомстата)

Годы	Умерло всего	в том числе:				Показатель на 100000 родившихся живыми		
		в стационаре		вне стационара		Красноярский край	РФ	СФО
	абс. число	%	абс. число	%				
2012	3	3	100	-	-	7,3	11,5	12,8
2013	5	4	80	1	20	12,1	11,3	12,2
2014	4	4	100	-	-	9,7	10,8	14,8
2015	6	4	66,6	2	33,3	14,6	10,1	15,5
2016	4	2	50,0	2	50,0	10,1	8,3	11,4

Таблица 3 – Причины материнской смертности в крае за 2012-2016 годы (с учетом умерших вне стационара) (данные отраслевой отчетности)

Причины смертности	Годы				
	2012	2013	2014	2015	2016
Умерло всего, человек	3	5	4	6	4
Внематочная беременность (%)	-	-	-	-	-
Аборты (%)	-	-	-	16,7	-
Кровотечения при беременности, в родах и послеродовом периоде (%)	33,3	-	25,0	16,7	-
Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства (%)	-	-	-	-	-
Сепсис во время и после родов (%)	-	20,0	-	-	-
Разрыв матки (%)	-	- 25,0	-	-	-
Непрямые акушерские причины (экстрагенитальные заболевания) (%)	33,3	40,0	-	33,3	75,0
Другие осложнения беременности и родов (%)	-	-	-	-	-
из них: осложнения анестезии (%)	-	20,0	-	-	-
акушерская эмболия (%)	33,3	20,0	50,0	33,3	25,0
анафилактический шок (%)	-	-	-	-	-

В структуре причин материнской смертности львиную долю занимают кровотечения в родах и послеродовом периоде, а также экстрагенитальная патология и акушерская эмболия (таблица 3). За 5 лет доля экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности достигла 75%. По данным 2012 года данный показатель составлял 33% в общей структуре. Наблюдается

тенденция сохранения угрозы развития акушерской эмболии и кровотечений в родах и послеродовом периоде.

Такого изменения уровня экстрагенитальных причин в структуре материнской смертности в Красноярском крае за 2012-2016 гг. удалось добиться благодаря снижению акушерских осложнений, роли кровотечений и септических состояний, за счет введения профиликации родильных домов города Красноярска, и введения в эксплуатацию перинатального центра КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства».

Так, при наличии в анамнезе беременной женщины заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной системы и крови госпитализация осуществляется в родильное отделение КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 имени И.С. Берзона», в составе которой функционирует городской кардиологический центр; КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №2» предназначен для лечения невынашивания беременности и родоразрешения женщин с преждевременными родами; КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №5» – для женщин с резус-конфликтной беременностью и заболеваниями нервной системы; КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом № 1» – для женщин с преэклампсиями и рубцами на матке, КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом № 4» – для женщин с патологией дыхательной системы.

Была завершена организация трехуровневой системы оказания медицинской помощи женщинам и их новорожденным детям, сформировались потоки пациентов в зависимости от степени риска.

Так, в родовспомогательных учреждениях первой группы в 2014 году число родов уменьшилось на 35,4% по отношению к 2010 году и на 15,1% по отношению к 2012 году (2010 г. – 8653; 2012 г. – 6583; 2014 г. – 5592) и составило 14,2% от общего количества родов (2010 г. – 23,7%; 2012 г. – 16,7%). В родовспомогательных учреждениях второй группы число родов увеличилось на 10,5% по отношению к 2010 году и на 3,5% по отношению к 2012 году (2010 г. –

27795; 2012 г. – 29666; 2014 г. – 30725) и составило 78,1% от общего количества родов (2010 г. – 76,3%; 2012 г. – 75,4%).

В межрайонных центрах (г. Красноярск, г. Ачинск, г. Канск, г. Лесосибирск, г. Норильск) в 2014 году число родов увеличилось на 11,1% по отношению к 2010 году и на 4,7% по отношению к 2012 году (2010 г. – 25843; 2011 г. – 27156; 2012 г. – 27404; 2013 г. – 27863; 2014 г. – 28702) и составило 69,9% от общего количества родов (2010 г. – 76,5%; 2011 г. – 74,6%; 2012 г. – 69,6%; 2013 г. – 71,0%).

В учреждении третьей группы (перинатальный центр) в 2014 году произошло 3030 родов (7,7% от общего количества родов), в 2012 году – 3104 родов (7,9% от общего количества родов), в 2013 году – 3047 родов (7,8% от общего количества родов).

Таблица 4 - Динамика показателя перинатальной смертности в Красноярском крае в 2011-2016 гг.

Годы	Умершие в перинатальный период			Коэффициент перинатальной смертности (на 1000 родившихся живыми и мертвыми)		
	Всего	Мертворожденные	Умершие от 0-6 дн.	Всего	Мертворожденные	Умершие от 0-6 дн.
2011	283	189	94	7,4	4,9	2,4
2012	442	299	143	10,7	7,2	3,4
2013	396	270	126	9,6	6,5	3,1
2014	420	288	132	10,1	6,9	3,2
2015	350	262	88	8,4	6,3	2,1
2016	333	253	80	8,3	6,3	2,0

Несмотря на снижение показателя материнской смертности в крае за 2011-2016 гг., показатель же перинатальной смертности продолжает расти, достигая 8,3 на 1000 родившихся живыми и мертвыми (на 11% выше показателя 2011 года) (таблица 4).

При оценке показателя частоты нормальных родов (без патологии) в Красноярском крае за период 2012-2016 гг. (таблица 5), выявлен ряд закономерностей. За последние 5 лет отмечается уменьшение доли нормальных

родов на 1,5% (с 33,9% в 2012 г. до 32,4% в 2016 г.) Данный показатель ниже российского показателя. В акушерских стационарах края только каждые третьи роды являются нормальными, что связано с высокой заболеваемостью беременных женщин.

Таблица 5 – Частота нормальных (без патологии) родов за 2012-2016 годы

Частота родов	2012 год	2013 год	2014 год	2015 год	2016 год
Число родов всего (включая родивших вне родильного отделения)	39 353	39 243	39 347	39 077	37 641
Принято родов в стационаре	39 097	38 934	39 082	38 831	37 391
Число родивших вне родильного отделения	219	247	222	199	202
Число родивших в многопрофильных клинических стационарах	37	62	43	47	48
Число нормальных родов, принятых в стационаре (абсолютное число)	13 247	12 581	13 242	12 418	12 145
Доля нормальных родов (% от общего числа родов)	33,9	32,1	33,6	31,7	32,4

Такие изменения напрямую связаны с репродуктивным и общесоматическим здоровьем женщин фертильного возраста.

Так, по данным статистики остается высоким уровень гинекологической заболеваемости у женщин различных возрастных групп, в том числе у детей и подростков, что создает неблагоприятный фон для реализации в дальнейшем репродуктивной функции, и тем самым усугубляя течение беременности, ее исход. На состояние репродуктивного здоровья существенное влияние также оказывает экстрагенитальная патология и психическое здоровье женщин. В структуре этой заболеваемости ведущими остаются болезни органов дыхания (рис. 5), кровообращения, пищеварения.

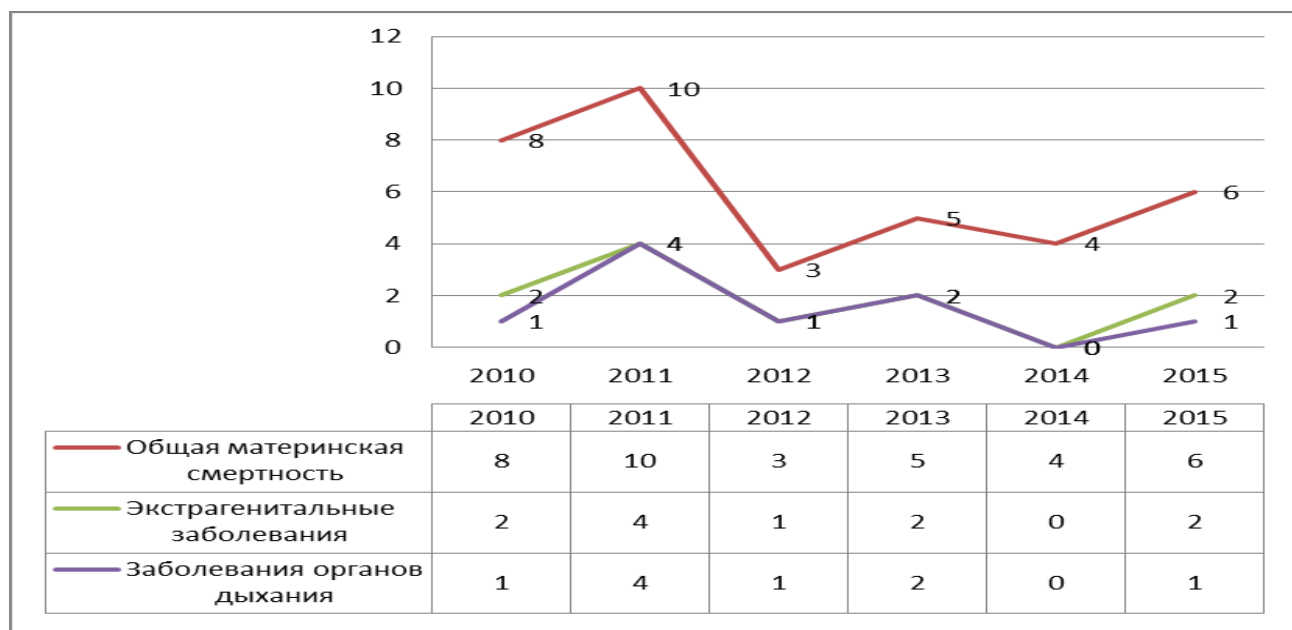


Рис. 5 – Динамика показателей материнской смертности в Красноярском крае, в период проводимого исследования (2010-2015) годы, от заболеваний дыхательной системы.

Таким образом, роль экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности нельзя переоценить. В частности, заболевания органов дыхания вносят значительный вклад в формирование летальности.

3.2. Комплексная оценка показателей систем гемодинамики, гемостаза, газообмена у беременных в критическом состоянии на фоне тяжелых форм инфекционных заболеваний легких

В настоящей подглаве представлены данные анализа результатов лечения 79 беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, вызванным инфекционными заболеваниями легких (туберкулеза легких, внебольничной пневмонии, гриппа типа А (H1N1)), находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ККБ №1 в период 2009-2014 гг. Средний возраст пациенток составил $28,4 \pm 5,6$ лет (от 23 до 34 лет). Экстренное родоразрешение осуществлялось у всех женщин путем операции кесарева сечения на среднем на сроке гестации $33,1 \pm 5,2$ недель.

Все беременные ($n = 79$; 100%), были родоразрешены путем операции кесарева сечения (табл. 1). Показания для оперативного родоразрешения были

сочетанными – тяжелый инфекционный процесс в легких с выраженными явлениями дыхательной недостаточности сочетался с различными акушерскими осложнениями течения беременности, вследствие этого пролонгирование беременности ассоциировалось с высоким риском развития неблагоприятных перинатальных исходов, а также негативным прогнозом для матери.

Представлены результаты анализа абсолютных показателей акушерских осложнений у женщин группы исследования (табл. 1). Так, установлено, что все пациентки были родоразрешены в третьем триместре, причем только у 67 (84,81%) женщин беременность закончилась срочными родами, у 12 (15,19%) же роды были преждевременными на сроке $31,1 \pm 2,2$ недель.

Таблица 6 – Характеристика исследуемой группы беременных с тяжелым респираторным дистресс синдромом, $M \pm m$, n=79

Характеристики		n = 79
Срок родоразрешения	III триместр	79 (100%)
Исход беременности	Преждевременные роды	12 (15,19%)
	Срочные роды	67 (84,81%)
Способ родоразрешения	Кесарево сечение	79 (100%)
Частота акушерских осложнений		56 (70,88%)

Отмечается высокий уровень акушерских осложнений у обследованной группы пациенток, так частота акушерских осложнений достигала 70,88% (56 обследованных) (табл. 6). Структура осложнений представлена на графике №4. Наиболее часто течение беременности и родов у женщин группы исследования осложнялось развитием метроэндометрита – 21 (37,5%), при этом наиболее грозное осложнение, такое как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, развилось только в 3,61% случаев (2 женщины). Гипотоническое кровотечение встречалось в 7,14% случаев (4 больных). Летальными исходами для матери и плода закончилось 11,39% и 10,12% беременностей соответственно, преждевременными родами – 12 (21,43%).

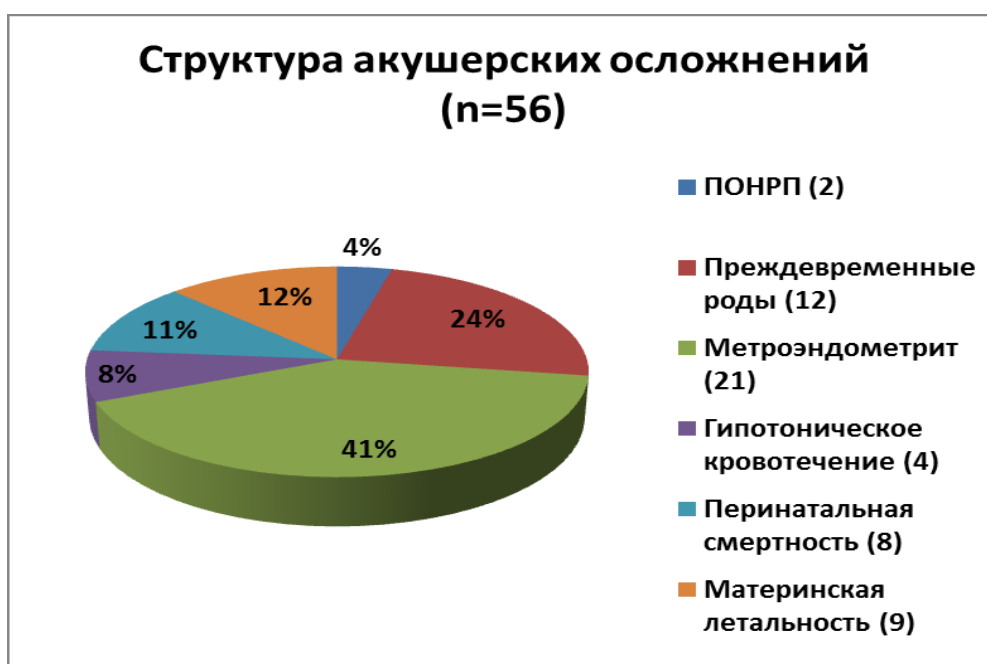


Рис. 6 - Структура акушерских осложнений у обследованных беременных с тяжелым респираторным дистресс синдромом.

Ввиду тяжести состояния всем женщинам проводилась интенсивная терапия по следующим направлениям: 1) этиотропная терапия (по показаниям противовирусная, антибактериальная, противотуберкулезная); 2) эмпирическая адекватная антимикробная терапия; 3) гемодинамическая поддержка (инфузионная терапия, при необходимости и трансфузионная) в сочетании с вазоактивными и инотропными препаратами до достижения следующих целевых показателей гемодинамики: ЦВД=12-15 мм рт.ст. (на фоне ИВЛ), АДср – 65 мм рт.ст., диурез – 0,5 мл/кг/час, гематокрит – 30%); 4) респираторная поддержка; 5) внутривенные иммуноглобулины; 6) профилактика стресс-язв ЖКТ; 7) нутритивная поддержка; 8) коррекция изменений в системе гемостаза; 9) экстракорпоральные методы детоксикации (при наличии показаний).

Для объективной оценки соматического статуса пациенток и эффективности проводимой терапии пациенткам группы исследования был проведен ряд клиничко-лабораторных и функциональных методов исследования.

Таблица 7- Динамика показателей «белой» крови у беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, $M \pm m$, $n=79$

Параметры	Этапы исследования, $n=79$				
	1 сут (1)	2 сут (2)	3 сут (3)	5 сут (4)	7-10 сут (5)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,8 \pm 0,4$	$8,8 \pm 0,3$	$9,08 \pm 0,4$	$9,1 \pm 0,3$	$9,3 \pm 0,1$
Нейтрофилы, %	$75,8 \pm 0,7$	$74,3 \pm 0,4$	$72,7 \pm 0,5$	$76,8 \pm 0,7$	$77,1 \pm 0,5$

Примечание: 1. $P_{1-2,1-3,1-4,1-5} < 0,05$ 2. $P_{3-4,3-5,1-3} < 0,05$

При оценке показателей белой крови у беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом установлено, что на первые сутки в 100% случаев зарегистрирована статистически значимая лейкопения со средним значением уровня лейкоцитов в периферической крови $6,8 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$. Подобная картина, по-видимому, связана с иммуносупрессией на фоне тяжести состояния обследуемых. При этом уже к 7-10 суткам картина крови менялась в сторону нейтрофильного лейкоцитоза (общее число лейкоцитов - $9,3 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$, число нейтрофилов - $77,1 \pm 0,5\%$), что соответствует нормализации неспецифического иммунного ответа на инфекционный агент и подтверждает эффективность проводимого лечения (табл. 7).

В процессе интенсивной терапии на первом этапе исследования АДс достоверно не превышало $80,8 \pm 11,5$ мм.рт.ст. Однако уже ко вторым и третьим суткам АДс возрастало на 24,44% и 31,56% соответственно, достигая максимума к 7-10 суткам - $118,4 \pm 12,5$ мм.рт.ст. Показатель АДд имел минимальное значение у всех исследуемых женщин на первом этапе исследования (1 сутки), составляя $40,2 \pm 6,1$ мм.рт.ст., что, в свою очередь, достоверно меньше аналогичного показателя на последующих этапах исследования. Так, АДд на вторые сутки составлял - $60,4 \pm 4,6$ мм.рт.ст., на третьи - $65,8 \pm 14,2$ мм.рт.ст., на четвертые и пятые сутки - $67,6 \pm 11,1$ мм.рт.ст. и $76,4 \pm 8,7$ мм.рт.ст. соответственно. Восстановление АДср от минимального значения на первом этапе исследования

(71,5±16,8 мм.рт.ст.) статистически значимо происходило к 7-10 дню исследования (91,3±7,9 мм.рт.ст.) (табл. 8).

Таблица 8- Динамика изменений показателей гемодинамики у беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, М±m, n=79

Параметры	Этапы исследования, n=79				
	1 сут (1)	2 сут (2)	3 сут (3)	5 сут (4)	7-10 сут (5)
АДс, мм.рт.ст.	80,8±11,5 p _{1-2, 1-3,1-4,1-5}	100,5±14,8 p ₂₋₅	106,3±22,6 p ₃₋₅	110,8±13,8 p ₄₋₅	118,4±12,5
АДд, мм.рт.ст.	40,2±6,1 p _{1-2,1-3,1-4,1-5}	60,4±4,6 p ₂₋₅	65,8±14,2 p ₃₋₅	67,6±11,1 p ₄₋₅	76,4±8,7
АДср, мм.рт.ст.	71,5±16,8 p _{1-2,1-3,1-5}	83,5±13,4 p ₂₋₅	84,1±8,9 p ₃₋₅	87,4±6,4 p ₄₋₅	91,3±7,9
ЧСС, уд/мин	109,5±13,7 p _{1-3,1-4,1-5}	105,4±11,6 p _{2-3,2-4,2-5}	88,0±10,0 p ₃₋₅	82,5±11,5 p ₄₋₅	74,8±10,2
ЦВД, мм вод.ст.	74,92±36,9 p _{1-2,1-3,1-4,1-5}	91,87±31,06	98,00±24,09	102,92±21,50	102,43±22,48
Диурез, мл/сут	1178,1±510,42 p _{1-2,1-3, 1-5}	1709,68±1094,99	2124,08±886,8 p ₃₋₄	1440,47±519,6 p ₄₋₅	1901,69±570,24

Примечание: 1. P_{1-2,1-3,1-4,1-5, 2-5, 3-5}<0,05, 2. P_{1-2,1-3,1-4,1-5,2-5,3-5}<0,05 3. P_{1-2,1-3,1-4,1-5,2-5,3-5}<0,05 4. P_{1-3,1-4,1-5,2-3,2-4,2-5}<0,05, 5. P_{1-2,1-3,1-4,1-5}<0,05 6. P_{1-2,1-3,1-4,1-5,2-3,3-5}<0,05

Таблица 9 - Состав и частота применения компонентов инфузионной терапии у беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, М±m, n=79

Параметры	Этапы исследования, n=79				
	1 сут (1)	2 сут (2)	3 сут (3)	5 сут (4)	7-10 сут (5)
Кристаллоиды	1151,9±331,35 p _{1-4,1-5}	1137,14±334,32 p _{2-4,2-5}	1233,33±469,72 p _{3-4,3-5}	775,2381±446,79	713,88±539,55

ГЭК	500±0	384,61±129,71	437,5±111,80	400±136,93	-
Частота применения, %	42,85%	61,9%	76,19%	23,8%	-
Допамин, мкг/кг/мин	4,08±3,1	3,47±1,2	2,56±1,01	3,4±1,14	2,5±0,7
Частота прим-я, %	80,95%	71,42%	42,85%	23,8%	9,52%
Адреналин, мкг/кг/час	0,04 ±0,002	0,04±0,02			
Частота прим-я, %	4	4			
Фенилэфрин, мкг/час		62,3±3,1	31,4±1,2		
Частота прим-я		4	3		

Примечание:

1. $P_{1-2,1-3,1-4,1-5, 2-5, 3-5} < 0,05$ 2. $P_{1-2,1-3,1-4} < 0,05$ 3. $P_{1-2,1-3,1-4} < 0,05$ 4. $P_{1-3,1-4,1-5} < 0,05$

По отношению к первым суткам лечения, в течение вторых и третьих суток проведения интенсивной терапии (2 и 3 этапы) ЧСС уменьшалось на 19,64% к 3-му этапу ($p < 0,05$), а к 7-12 суткам – снижалось в среднем на 31,69%, составляя 74,6 уд/мин, что статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем на предыдущих этапах исследования.

Показатели ЦВД также значимо возрастали в течение 5-7(10) суток, от минимальных цифр на первом этапе ($74,92 \pm 36,9$ мм.во.ст.) до своего

максимального значения к 5-7(10) суткам ($102,92 \pm 21,50$ и $102,43 \pm 22,48$ мм.вод.ст. соответственно).

Указанные параметры гемодинамики в течение первых трех суток интенсивной терапии достигались за счет инфузионной терапии в среднем объеме, равном $1151,9 \pm 331,35$, $1137,14 \pm 334,32$, $1233,33 \pm 469,72$ мл соответственно (табл. 9). При этом средняя доза допамина не превышала $4,08 \pm 3,1$ мкг/кг/мин и на 3-м этапе исследования была уменьшена на 37,25% ($p < 0,05$ в сравнении с 1 этапом) при частоте его применения 42,85% (34 больных). Адреналин в 3 случаях применялся на 1-2 сутки интенсивной терапии в дозе от $0,04 \pm 0,002$ мкг/кг/мин. На четвертом этапе исследования средняя доза допамина составляла $3,4 \pm 1,14$ мкг/кг/мин при частоте применения 23,8%. Начиная с 5-х суток интенсивной терапии (4-5 этапы) допамин и адреналин были отменены. Адреномиметики применялись у пациенток с массивным поражением легочной ткани на фоне септического шока и тяжелой сердечно-легочной недостаточности. В качестве инфузионных сред в 100,0% случаев применялись изотонические кристаллоиды в сочетании с гидроксипропилированными крахмалами (ГЭК), соотношение которых варьировало от 2:1 до 3:1 в первые трое суток интенсивной терапии.

Включение в состав инфузионной терапии ГЭК было обусловлено острым повреждением легких, вызванным ОРДС. Частота применения ГЭК на 1 этапе исследования составила 42,85%, к 3 этапу исследования частота применения растворов ГЭК достигала 76,19%. ГЭК в нашем исследовании у беременных с ОРДС использовались с целью уменьшения проницаемости сосудистой стенки капилляров, а также для повышения онкотических свойств крови, уменьшения интерстициального отека легких.

На фоне проводимой гемодинамической поддержки с введением кардиотонических препаратов диурез постепенно увеличивался и достигал своего максимума к третьим суткам - $2124,08 \pm 886,8$ мл/сут, что статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в первые сутки исследования. В дальнейшем величина диуреза варьировалась в пределах $1440,47 \pm 519,6$ – $1901,69 \pm 570,24$ мл/сут.

Динамика показателей красной крови напрямую зависела от тяжести состояния пациенток группы исследования (табл. 10).

Таблица 10 – Динамика уровней гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита у беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, $M \pm m$, n=79

Параметры	Этапы исследования, n=79				
	1 сут (1)	2 сут (2)	3 сут (3)	5 сут (4)	7-10 сут (5)
Нб, г/л	100,2±1,4 p1-2,1-3,1-4	92,3±7,4	93,9±6,2	94,5±5,4	98,5±1,2
Эр-ты, 10 ¹² /л	2,7±1,2	2, 5±1,2	2,6±0,9	2,6±1,2	3,1±1,3
Эритро­масса, мл	417,143±150,19	308±123,67	430,0±98,9	-	-
Частота прим-я, %	33,3%	23,8%	9,52%	-	-

Так, на фоне гемоконцентрации в первые сутки у пациенток средний показатель уровня гемоглобина в периферической крови составлял 100,2±1,4 г/л, и был относительно выше, чем в последующие дни интенсивного лечения. Восстановление объема ОЦК на фоне адекватной инфузионной терапии привело к относительному снижению уровня гемоглобина и абсолютных показателей количества эритроцитов в единице объема циркулирующей крови на вторые-третьи сутки исследования, при этом данный параметр составлял в среднем 92,3±7,4 г/л и 93,9±6,2 г/л соответственно. К 7-10 дню уровень гемоглобина восстанавливался до исходных цифр.

Учитывая эритропению, в первые трое суток интенсивной терапии всем женщинам с уровнем гемоглобина ниже 80 г/л (26 обследованных) вводили эритроцитарную массу в объеме от 417,143±150,19 мл на первые сутки и до 430,0±98,9 мл на третьи сутки исследования. При этом значительно снизилась частота введения эритро­массы: если в первые сутки в данной манипуляции

нуждалось 26 женщин, то к третьим суткам эритромаасса была введена только 7. Причем с четвертого этапа исследования процедура заменного переливания компонентов крови была отменена (табл. 10).

Далее был проведен анализ биохимических параметров крови у беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, вызванным тяжелыми формами инфекционных заболеваний легких (табл. 11).

Из таблицы 11 видно, что в первые сутки заболевания у всех беременных отмечалась гипопротеинемия. Показатель уровня общего белка был равен $49,6 \pm 0,4$ г/л. На фоне проводимой инфузионной терапии растворами альбумина 20% к 7-10 дню исследования удалось поднять уровень данного биохимического параметра на 9,1% (до $54,1 \pm 0,5$ г/л). В первые сутки 19 пациенткам вводили раствор Альбумина в объеме 100 ± 0 мл. К 5-7 суткам необходимость введения Альбумина сохранялась только у трех женщин группы исследования. В этот же период времени (1 сутки) наблюдался и максимально низкий уровень Альбумина в крови - $27,6 \pm 0,3$ г/л, при должнствующем уровне у женщин от 35 до 50 г/л. Ввиду тяжести состояния обследуемых женщин даже к 7-10 дню показатель альбуминовой фракции несколько не достигал нижней границы полово-возрастной нормы, составляя $31,2 \pm 0,3$ г/л.

Таблица 11- Динамика биохимических показателей крови у беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, $M \pm m$, $n=79$

Параметры	Этапы исследования, $n=79$					Уровень значимости P
	1 сут (1)	2 сут (2)	3 сут (3)	5 сут (4)	7-10 сут (5)	
Белок, г/л	$49,6 \pm 0,4$	$48,3 \pm 0,3$	$51,2 \pm 0,2$	$53,1 \pm 0,4$	$54,1 \pm 0,5$ $P_{1-5} < 0,05$	
Альбумин, г/л	$27,6 \pm 0,3$	$28,2 \pm 0,2$	$30,4 \pm 0,4$	$31,1 \pm 0,4$	$31,2 \pm 0,3$	$P_{1-5} < 0,05$
Билирубин, мкмоль/л	$17,1 \pm 2,6$	$17,4 \pm 2,3$	$20,8 \pm 1,8$	$22,5 \pm 2,4$	$16,5 \pm 1,3$	$P_{1-3,1-4} < 0,05$
К, ммоль/л	$3,9 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,1$	-

Na, ммоль/л		144,6±0,4	143,9±0,1	144,1±0,2	143,7±0,3	143,8±0,3	-
Мочевина, ммоль/л		7,4±0,1	7,2±0,1	6,9±0,2	6,8±0,2	6,7±0,4	-
Креатинин, мкмоль/л		49,1±1,9	51,8±3,7	54,6±6,5	55,7±5,7	45,9±5,3	-
Сахар, ммоль/л		4,3±0,1	4,2±0,1	4,3±0,1	4,2±0,2	4,3±0,1	-
Альбумин, р-р 20%	мл	105,4±1,3	100±0	100±0	100±0	99,4±1,3	$P_{1-2,2-5} < 0,05$
	Частота применения	23,08%	14,28%	4,7%	4,7%	3,28%	

Основной показатель гемоглобинового обмена – общий билирубин, только к 7-10 суткам достигал высшей предельно допустимой нормы - $16,5 \pm 1,3$ мкмоль/л, что достоверно разнится с величиной данного параметра в предыдущие сутки исследования.

Существенных изменений по показателям электролитного обмена обнаружено не было. Так, в первые сутки количество калия в крови составляло $3,9 \pm 0,1$ ммоль/л, причем к 7-10 суткам данный параметр был равен $4,1 \pm 0,1$ ммоль/л. Количество натрия также значимо не изменилось в период лечения.

Уровни мочевины и креатинина на каждом из этапов настоящего исследования были невысокими. Тем не менее, к 7-10 суткам лечения концентрации мочевины и креатинина статистически значимо уменьшались и в среднем составляли $6,7 \pm 0,4$ ммоль/л и $45,9 \pm 5,3$ мкмоль/л соответственно.

Перед началом проведения респираторной поддержки тяжесть острого повреждения легких определялась по шкале LIS, данный параметр в среднем составлял $2,7 \pm 0,05$ балла, что соответствует тяжелому синдрому повреждения легких и ассоциировано с прогнозируемой смертностью до 59% больных. «Традиционная» искусственная вентиляция легких (ИВЛ) осуществлялась в 69 (87,34%) случаях, а в 10 (12,65%) наблюдениях использовалась неинвазивная

вентиляция легких. При выборе режимов и параметров респираторной поддержки следовали концепции «безопасной» ИВЛ.

В результате динамической оценки параметров газообмена у беременных женщин с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, вызванным инфекционной патологией органов дыхания, выявлены следующие особенности (табл. 12).

Из таблицы 12 следует, что объем дыхания (V_t , мл) у женщин группы исследования был минимален в 1 сутки и составлял $625,9 \pm 4,9$ мл с постепенным увеличением к 5-10 суткам - $641,2 \pm 6,03$ мл и $640,8 \pm 5,9$ мл соответственно, что достоверно разнилось с величиной данного параметра в первые сутки интенсивного лечения.

После перевода на ИВЛ для поддержания $PaO_2 = 81,2 \pm 3,6$ мм рт.ст. требовались следующие параметры респираторной поддержки в режиме вентиляции по давлению (PC): $PIP = 25,6 \pm 0,4$ см вод.ст., $PEEP = 10,6 \pm 0,2$ см вод.ст., $F = 14,1 \pm 0,2$ дых/мин, $V_t = 625,9 \pm 4,9$ мл. При этом респираторный индекс (PaO_2/FiO_2) в среднем равнялся $150,0 \pm 18,5$ мм рт.ст., $AaDO_2 = 374,1 \pm 21,1$ мм рт.ст., а динамический легочно-торакальный комплайнс ($Cl_{t,d}$) – $30,8 \pm 1,4$ мл/см вод.ст., что характерно для ОРДС II и III стадии.

Нарушение диффузии кислорода через альвеолярнокапиллярную мембрану сопровождалось увеличением внутрилегочного шунтирования крови (Q_s/Q_t), и достигало в среднем $39,8 \pm 2,2\%$.

Таблица 12 - Динамика параметров механических свойств легких и газообмена у беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, $M \pm m$, n=79

Параметры	Этапы исследования, n=79				
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
V_t , мл	$625,9 \pm 4,9$ p _{1-2,1-3,1-5}	$637,4 \pm 6,3$ 3	$641,2 \pm 6,03$ P ₃₋₅	$629,7 \pm 5,6$	$640,8 \pm 5,9$
F, дых/мин	$14,1 \pm 0,2$ P _{1-2,1-4,1-5}	$12,9 \pm 0,2$ p ₂₋₃	$14,6 \pm 0,3$	$15,5 \pm 0,4$	$15,9 \pm 0,4$

PIP, см вод. ст.	25,6±0,4 p1-3,1-4,1-5	25,4±0,7	23,8±0,7 p3-4	20,6± 0,5	19,4±0,6
PEEP, см вод. ст.	10,9±0,2 p1-3,1-4,1-5	9,8±0,3	8,5±0,3	7,9 ±0,3 p4-5	5,9±0,3
Cl _t ,d мл/см вод. ст.	30,8±1,35 p1-3,1-4,1-5	34,8±1,6 p2-3	42,3±1,7 p3-4	49,7± 2,3	55,2±2,1
FiO ₂ , 0,21-1,0	0,71±0,04 p1-3,1-4,1-5	0,63± 0,03 p2-3	0,49±0,03 p3-4	-	0,36±0,06
SpO ₂ , %	94,1±0,5 p1-3,1-4,1-5	95,5±0,4	96,5±0,4 p3-4	97,9± 0,3	98,6±0,3
PaO ₂ , мм рт. ст.	81,2±3,6 p1-3,1-4,1-5	92,2±4,2 p2-3	103,9±11,4 p3-4	96,2± 1,5	90,7±1,1
PaCO ₂ , мм рт. ст.	35,8±2,7	34,6±2,7	33,4±1,4	35,0± 1,8	32,3±2,3
pH, ед	7,30±0,02 p1-2,1-3,1-4,1-5	7,42± 0,01	7,41±0,02	7,42± 0,01	7,43±0,01
AaDO ₂ , мм рт. ст.	374,1±21,2 p1-2, p1-3,1-4,1-5	276,4± 18,6	231,6±16,3 p3-4	175,2± 16,9	136,6± 14,7
PaO ₂ /FiO ₂ 2, мм рт. ст.	150,1±18,5 p1-3,1-4,1-5	184,7±11 ,5 p2-3	223,5±12,6 p3-4	298,1± 15,6	335,5± 14,6
Qs/Qt, %	39,8±2,2 p1-3,1-4,1-5	34,6±2,4 p2-3	20,3±3,1	13,2± 1,9	9,2±5,3

Примечание: p<0,05

При проведении ИВЛ сдвиги газообмена претерпевали следующие изменения: в течение первых трех суток AaDO₂ уменьшался лишь на 26,3%, а к 5-м суткам проведения ИВЛ – на 38,3% (p<0,05). К 7-м суткам интенсивной терапии уровень AaDO₂ составлял в среднем 175,2 мм рт.ст., а на 10-е сутки снижался до 136,6±14,7 мм рт.ст. Респираторный индекс (PaO₂/FiO₂) к пятым суткам возрастал до 223,5±12,6 мм рт.ст., что на 32,8% (p<0,05) выше исходного уровня, и лишь к 10-м суткам он был выше 300 мм рт.ст. (табл. 12).

Длительность проведения респираторной поддержки в среднем составила $12,3 \pm 0,9$ суток.

Проведение ИВЛ в положении лежа на животе – (пронпозиция) оказалось достаточно эффективным методом: расправление ателектазов, улучшения газообмена, биомеханики дыхания и пассажа мокроты.

При оценке КЩР установлено, что в первые сутки у всех женщин имел место незначительный ацидоз - $7,30 \pm 0,02$, при этом показатели рН крови значительно не изменились в течение всего периода интенсивной терапии. Восстановление КЩР отмечалось к 3-5 суткам ($7,42 \pm 0,01$; $7,41 \pm 0,02$ соответственно).

Весьма закономерно на этапах интенсивной терапии имели место изменения в системе гемостаза (табл. 13).

Таблица 13 – Динамика изменений в системе гемостаза у беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, $M \pm m$, $n=79$

Параметр	Этапы исследования, $n=79$				
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки	7-10 сутки
АЧТВ, сек	$31,4 \pm 0,2$ p1-2,1-3,1-4	$38,2 \pm 0,2$	$38,6 \pm 0,9$	$36,7 \pm 0,8$ p4-5	$34,8 \pm 0,5$
АЧТВ, контроль	$38,6 \pm 0,3^*$	$40 \pm 0,3^*$	$39 \pm 0,5$	$37,8 \pm 0,7$	$38,8 \pm 1,5^*$
ОФТ, мг%	$17,4 \pm 0,2$ p1-3,1-4,1-5	$16,5 \pm 0,4$ p2-3	$14,4 \pm 0,2$	$14,4 \pm 0,2$ p4-5	$11,7 \pm 0,5$
ПТИ, %	$84,4 \pm 2,5$ p1-5	$84,1 \pm 2,2$	$85,2 \pm 1,7$	$89,5 \pm 1,4$	$90,2 \pm 1,3$
ФГ, г/л	$2,7 \pm 0,1$ p1-3,1-4,1-5	$2,8 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$
Тромбоциты, 10^9 /л	$167,5 \pm 7,3$ p1-4,1-5	$170,3 \pm 7,6$	$175,9 \pm 4,4$ p3-4	$198,8 \pm 3,2$ p4-5	$215,7 \pm 2,8$
АТ III, %	$84,8 \pm 4,1$ p1-2	$73,7 \pm 2,3$	$76,6 \pm 1,08$	$82 \pm 3,6$	$92,2 \pm 1,7$

Агрегация с АДФ, сек	21,2±0,2 p ^{1-3,1-4,1-5}	21,5±0,3	4,5±0,5 p ³⁻⁴	25±0,5 p ⁴⁻⁵	22,7±0,1
Агрегация с АДФ (контроль), сек	27,5±0,5*	26,5±0,4*	27,6±0,1*	28,2±0,1*	28,5±0,2*
Объем введенной СЗП	354.16± 87,15	300 ± 0	433.33± 19,1	400	250
	57,14 %	19.04 %	14,28%	4,76%	4,76%
гепарин	8±2,73	9,68± 2,81	11,75± 6,23	13±6,7	8,8±3,83
	23,8%	38,9%	19,04%	23,8%	23,8%
фраксипарин	0,31±0.038	0,31± 0,038	0,36± 0,11	0,38±0,13	0,42±0,14
	38,09%	38,09%	57,14%	57,14%	38,09%

Примечание: * - статистически значимые различия с контролем на соответствующем этапе исследования; $p < 0,05$.

Так, в 1-е сутки проведения интенсивной терапии, была выявлена хронометрическая гиперкоагуляция по АЧТВ ($31,4 \pm 0,2$ с), достаточный уровень потенциала К-витамин зависимых факторов (ПТИ= $84,4 \pm 2,5\%$) и величина фибриногена, равная $2,7 \pm 0,1$ г/л (табл. 3.8). Показатели антисвертывающей системы (АТ III) составили $84,8 \pm 4,1\%$, что соответствовало показателям нормы. На этом фоне наблюдалась достаточно высокая концентрация растворимых фибринмономерных комплексов (тромбинемия) по ОФТ ($17,0 \pm 0,5$ мг%), что свидетельствовало об активации свертывающего звена гемостаза. Уровень тромбоцитов в крови составлял в среднем $167,5 \pm 7,3 \times 10^9$ /л при их высокой агрегационной активности.

Удлинение АЧТВ на 2-3 сутки исследования свидетельствовали о начинающейся коагулопатии потребления, развивающейся на фоне гиперкоагуляционных изменений гемостаза, что в свою очередь потребовало с целью коррекции дефицита факторов свертывания добавлять в инфузионную терапию СЗП.

На этапах интенсивной терапии число тромбоцитов постепенно возрастало, а их значимое увеличение (на 22,4%, $p < 0,05$) имело место уже на 5-е сутки лечения, а на 7-10-е сутки исследования их средний уровень был равен $215,7 \pm 2,8 \times 10^9/\text{л}$. На всех этапах исследования агрегационная способность по АДФ (в сравнении с контролем) была высокой ($p < 0,05$). Величина АТШ максимально снижалась на 2-е сутки лечения до $73,7 \pm 2,3\%$, а к 10-м суткам статистически значимо ($p < 0,05$) возрастала до $92,2 \pm 1,7\%$ (табл. 13).

Тем не менее, в дальнейшем (3 сутки) АЧТВ удлинилось на 12,6% ($p < 0,05$) в сравнении с первыми сутками исследования, а затем значимой динамики не отмечалось. Потенциал факторов протромбинового комплекса постепенно нарастал и на 10-е сутки лечения в среднем равнялся $90,2 \pm 1,3$; при этом уровень фибриногена постепенно возрастал и на 7-10-е сутки составлял 3,4 г/л., что статистически значимо выше исходного уровня ($p < 0,05$, табл. 13). Уровень тромбинемии (ОФТ) в первые двое суток терапии практически не изменялся, а на 3-и сутки – он уменьшался на 17,1% в сравнении с исходной величиной ($p < 0,05$); на 7-е сутки уровень ОФТ в среднем не превышал $11,7 \pm 0,5 \text{ мг}\%$, но все же был почти в 2 раза выше нормативных значений (4-6 мг%)

3.3 Сравнительный анализ тактики лечения и родоразрешения беременных с тяжелым течением инфекционных заболеваний легких

В настоящем исследовании все беременные были родоразрешены (100%) путем операции кесарева сечения. Выбор подобной тактики обусловлен тем, что мы анализировали только случаи тяжелых, декомпенсированных форм инфекционных заболеваний органов дыхательной системы с нарушениями газообмена, гемостаза и полиорганными нарушениями в целом, что и обуславливало тяжесть состояния пациенток и, соответственно, ухудшало прогноз жизни матери и плода.

Стоит отметить, что частота осложнений оперативного родоразрешения была высокой, у 4 (7,14%) пациенток во время кесарева сечения развивалось

гипотоническое кровотоечение, вследствие чего им потребовалось переливание компонентов крови.

Таким образом, в результате анализа данных нами было установлено, что в условиях ОАР, интенсивную терапию беременным и родильницам с тяжелыми формами ОРДС целесообразно проводить (независимо от сроков поступления в ОАР) по ниже следующей схеме:

1) С учетом предполагаемой этиологии этиотропная (Осельтамивир по 150 мг 2 раза в сутки) и эмпирическая адекватная антимикробная терапия (с учетом данных бактериологического посева мокроты и профилактики акушерских осложнений).

2) Респираторную поддержку в виде «традиционной» ИВЛ или неинвазивной вентиляции легких целесообразно начинать при наличии в комплексе следующих клинико-лабораторных данных: акроцианоз, одышка > 30 дых/мин, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания при $SpO_2 \geq 90\%$, при $FiO_2 = 0,4$ (кислородотерапия) на фоне стабильной гемодинамики. Мы считаем, что респираторная поддержка должна проводиться в соответствии с концепцией «безопасной» (протективной) ИВЛ в сочетании с прон-позицией, но без использования маневра «открытия» легких до достижения удовлетворительной ($SpO_2 \geq 90\%$, $PaO_2 \geq 60$ мм рт.ст.) или достаточной ($SpO_2 \geq 95\%$, $PaO_2 \geq 80$ мм рт.ст.) оксигенации.

3) Коррекция изменений в системе гемостаза на основе индивидуализированного подбора гепаринов и СЗП.

4) При септическом шоке проводить гемодинамическую поддержку на основе инфузионной терапии (при необходимости и трансфузионной) в сочетании с вазоактивными и инотропными препаратами до достижения следующих целевых показателей гемодинамики: ЦВД= 12-15 мм рт.ст. (на фоне ИВЛ), АДср ≥ 65 мм рт.ст., диурез – 0,5 мл/кг/час, гематокрит – 30%). 5) Профилактика стресс-язв ЖКТ, нутритивная поддержка.

Общепринятая тактика ведения беременности и родов при вирусно-бактериальных поражениях легких не предполагает родоразрешения в разгар заболевания. Однако, например, при гриппе А (H1N1) показаниями для прерывания беременности и досрочного родоразрешения у данной категории больных, как правило, являются не акушерские показания, а резко прогрессирующее нарастание тяжести основного заболевания. Использование концепции «безопасной» ИВЛ при пневмонии и ОРДС позволяло эффективно управлять газообменом у $80, \pm 8,69\%$ больных. При этом целесообразно использовать кинетическую терапию (прон-позицию) и не проводить маневр «открытия» легких.

3.4. Структура материнской и перинатальной смертности у беременных с тяжелым течением инфекционных заболеваний легких

В нашем исследовании частота материнской смертности составила 11,39% (9 случаев). При этом случаев материнской летальности, связанной с акушерскими осложнениями, зафиксировано не было. Основной причиной гибели женщин было прогрессирование основного заболевания на фоне неэффективности проводимой терапии.

Такая высокая летальность в нашем исследовании обусловлена спецификой факторов включения в исследования – мы анализировали только случаи тяжелых, декомпенсированных форм инфекционных заболеваний органов дыхательной системы с нарушениями газообмена, гемостаза и полиорганными нарушениями в целом, что и обуславливало тяжесть состояния пациенток и, соответственно, ухудшало прогноз для их лечения.

При проведении анализа случаев материнской летальности в нашем исследовании выявлены следующие закономерности. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев, беременные обращались за медицинской помощью на 3-5-й день заболевания, с запозданием, что тормозило начало этиопатогенетической антибактериальной или противовирусной терапии на 3-4

дня. У погибших пациенток отмечались наиболее серьезные сдвиги параметров системы гемостаза, рефрактерные к проводимой терапии.

В связи с тяжестью состояния больные переводились в ОАР в среднем на $4,6 \pm 1,1$ сутки от начала заболевания; в том числе 95% были доставлены в ОАР выездной бригадой акушерского реанимационно-консультативного центра.

С учетом предполагаемой этиологии эмпирическая антибактериальная терапия (с учетом времени поступления в ОАР) начиналась на 4-6-й день заболевания. В $76,2 \pm 9,3\%$ случаев назначались карбопенемы (Тиенам или Меронем до 4-х граммов в сутки); в $33,3 \pm 10,3\%$ макролиды в комбинации с карбопенемами, в $57,1 \pm 10,8\%$ – комбинация цефалоспоринов с аминогликозидами и фторхинолонами; Ванкомицин, как дополнительный антибиотик применялся у $23,8 \pm 9,3\%$ больных. Длительность проведения антибактериальной терапии определялась индивидуально с учетом регрессии клинико-лабораторных симптомов заболевания.

Этиотропная противовирусная терапия Осельтамивиром в дозе по 75 мг 2 раза в сутки (9 случаев) или по 150 мг 2 раза в сутки (12 наблюдений) проводилась в течение 10 суток. На фоне проводимой противовирусной и антибактериальной терапии уровень лейкоцитов периферической крови был не выше $11 \times 10^9/\text{л}$. Так, при поступлении в ОАР число лейкоцитов в крови у беременных женщин составляло $6,8 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, на 3-е сутки – $9,08 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, на 5-е сутки – $9,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$, а на 10-е сутки – $9,3 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$. При этом в лейкоцитарной формуле доля нейтрофилов варьировала от $75,8 \pm 0,7\%$ до $77,1 \pm 0,5\%$. Невысокий уровень лейкоцитов (не выше $11 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с нейтрофилезом (число нейтрофилов $75,8-77,1\%$), вероятнее всего, связан, как с вирусно-бактериальным характером пневмонии, так и с проведением противовирусной и антибактериальной терапии.

Для всех умерших имело место позднее обращение за медицинской помощью, а, соответственно, и позднее начало респираторной поддержки и интенсивной терапии. Для улучшения оксигенации требовалось применение

достаточно «жестких» параметров ИВЛ, что привело в шести наблюдениях к возникновению пневмоторакса, а причиной летального исхода являлась прогрессирующая гипоксемия и в 3х случаях – рефрактерный септический шок.

Использование маневра «открытия легких» (рекрутмент альвеол) в 1-м случае привели к возникновению двустороннего пневмоторакса. В двух случаях возникновение пневмоторакса случилось при применении «жестких» параметров респираторной поддержки. Такие результаты мы трактовали как следствие того, что при пневмонии альвеолы заполнены экссудатом и не могут быть вовлечены в газообмен. Поэтому мы считаем, что использование данного маневра нецелесообразно.

Во всех случаях умершие родильницы были досрочно родоразрешены операцией кесарево сечение в сроке $31,1 \pm 2,2$ недель беременности соответственно. Причем родоразрешение в этих случаях было поздним на 5 и 7 сутки «разгара заболевания» при PaO_2/FiO_2 меньше 100 мм.рт.ст на фоне респираторной поддержки. В 1-м случае, на фоне клинической картины заболевания, срочные роды в 39 недель, послеродовый период осложнился метроэндометритом (для всех женщин группы исследования частота встречаемости развития метроэндометрита составила 21 (37,5%)). На пятые сутки после родов на фоне прогрессирования септического процесса и при неэффективности консервативной терапии была произведена экстирпация матки, а на вторые сутки после операции наступил летальный исход от сочетания прогрессирования дыхательной недостаточности и синдрома системной воспалительной реакции, а также на фоне имеющейся хронической патологии легочной ткани, смерть 2 пациенток наступила в связи с прогрессированием сердечно-легочной недостаточности и усугублением нарушений газообмена – обусловленными прогрессирующим поражением легочной ткани и утяжелением интоксикационного синдрома. На вторые сутки после операции наступил летальный исход от нарастания гипоксемии и нестабильной гемодинамики, несмотря на все проводимые мероприятия по спасению женщин.

Установлено, что все скончавшиеся пациентки успевали начать получать специфическую антибактериальную или противовирусную терапию, в зависимости от предполагаемой природы заболевания, однако в случае летальных исходов антибактериальные и противовирусные препараты не успевали оказать лечебного действия – у этих пациенток отмечалось имевшееся ранее массивное поражение легочной ткани с выраженными нарушениями газообмена. Так же у 2х пациенток поражение носило деструктивный характер, и, соответственно, даже после начала терапии и элиминации части патогенов функция пораженной легочной ткани не могла полностью восстановиться, вследствие чего наступила смерть.

Соответственно, этиотропная терапия назначалась с запозданием и не успевала оказать достаточного терапевтического эффекта для сохранения жизни пациенток.

С учетом тяжести состояния беременных имели место и самые неблагоприятные перинатальные исходы – перинатальная смертность зарегистрирована в 8 (10,12%) случаях у женщин с тяжелым ОРДС и грубыми нарушениями газообмена.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика погибших и выживших беременных

Характеристики	Обследованные беременные n=79		Уровень значимости p
	Выжившие (1) n=70 (88,61 %)	Погибшие (2) n=9 (11,39 %)	
Срок поступления с момента начала заболевания	2,1±0,9	4,8±2,3	P1-2 <0,05
Срок начала этиотропной терапии (суток с начала заболевания)	1,3±1,1	4,6±1,1	P1-2 <0,05

Срок родоразрешения (суток с начала заболевания)	1,4±1,1	6,1±1,2	P1-2 <0,05
Частота осложнений беременности и родоразрешения	67,14% (50 больных)	100% (9 больных)	P1-2 <0,05
Перинатальные потери	1 (1,42%)	7 (77,7%)	P1-2 <0,05

В таблице 14 представлена характеристика погибших пациенток в сравнении с выжившими больными. Из таблицы следует, что для погибших было характерным позднее обращение, позднее начало этиотропной терапии. Кроме этого, погибшие пациентки были родоразрешены позднее в сравнении с выжившими 6,1±1,2 и 1,4±1,1 суток с начала заболевания соответственно.

Таким образом, само по себе сочетание беременности и легочной патологии ставит перед клиницистами ряд проблем – влияние на репродуктивную систему, вынашивание беременности, возможность физиологических родов и рождение здорового новорожденного, вероятное развитие различных осложнений, а с другой стороны, возможное усугубление легочной патологии процесса под влиянием беременности, родов, лактации, а также важен факт отсутствия в настоящее время адекватного протокола ведения беременных женщин с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания, четких критериев выбора тактики интенсивного лечения, что в свою очередь и обуславливает до сих пор имеющие место – факты материнской летальности в краевом центре и регионе в целом.

ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как известно, инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания не препятствуют реализации репродуктивной функции и встречаются у беременных не чаще, чем у женщин репродуктивного возраста в популяции в целом. Однако наличие подобного рода патологии у беременной женщины имеет свои характерные особенности. В период беременности происходят определенные физиологические изменения в системе дыхания, газообмена, метаболизма в целом. Постепенно увеличиваются такие показатели, как глубина дыхания, жизненная емкость легких, объем дыхания, вентиляция легких, изменяется тип дыхания. Все происходящие изменения, сама беременность увеличивают нагрузку на организм в целом, иммунная система организма испытывает колоссальное напряжение, тем самым создаются предпосылки для обострения уже имеющихся хронических заболеваний, в частности, органов дыхания.

Безусловно, ведение беременности и родов у женщин с тяжелым ОРДС на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхательной системы является весьма актуальным вопросом в настоящее время ввиду широкого распространения легочной патологии среди репродуктивно-активного населения.

Опубликованные данные об особенностях ведения беременных с ОРДС-синдромом в России и за рубежом фрагментарны. Учитывая высокую распространенность заболеваний дыхательной системы, возникает необходимость проведения новых исследований, направленных на оптимизацию тактики ведения и лечения беременных с заболеваниями дыхательной системы. В дальнейшем подобные исследования позволят снизить уровень материнской и перинатальной летальности, и более эффективно использовать средства, выделяемые на здравоохранение.

Несмотря на наличие рекомендаций и протоколов по ведению беременных с различными конкретными нозологическими формами патологии дыхательной системы (Белокриницкая Т. Е., 2015, В.Н. Серов, 2011, М.И. Перельман, 2007, В.

Е. Радзинский, 2009), остается дискуссионным вопросом о сроках, методах и целесообразности прерывания беременности с целью улучшения прогноза для матери и плода.

В этой связи определена цель исследования: Улучшить исходы беременности и родов у женщин, страдающих респираторным дистресс-синдромом, осложнившимся заболеванием дыхательной системы на основании анализа эффективности лечебной тактики (на примере Красноярского края) и выявления неблагоприятных прогностических признаков.

Для выполнения задач исследования было проведено изучение и анализ результатов лечения 79 беременных женщин с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, вызванным инфекционными заболеваниями легких, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) КГБУЗ «Краевая Клиническая Больница» №1, КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1» в период 2009-2014 гг, среди которых, в 9 случаях наблюдений были зафиксированы случаи материнской летальности.

Был проведен клинико-статистический анализ характера интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии КГБУЗ «Краевая Клиническая Больница» №1, КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1». Исследованы параметры проводимой противовирусной терапии, эмпирической антимикробной терапии, гемодинамической поддержки и инфузионной терапии, газовый состав крови, показатели параметров гемодинамики. Объем проведенных клинико-лабораторных исследований определялся необходимостью получения объективного представления о соматическом статусе больных и оценки эффективности проводимой интенсивной терапии.

Были исследованы абсолютные показатели акушерских осложнений у женщин группы исследования. Были исследованы динамика сдвигов системы гемостаза, динамика показателей газообмена и механических свойств легких.

На основании полученных данных проведен комплексный анализ характера интенсивной терапии и респираторной поддержки, а также акушерской тактики у исследуемой группы пациенток.

Одним из критериев включения в исследование был показатель балльной шкалы LIS выше 2,5, что соответствует тяжелому повреждению легких при ОРДС. В нашем исследовании, показатель тяжести острого повреждения легочной ткани по шкале LIS составлял $2,7 \pm 0,05$ балла, при подобных показателях балльной шкалы, ожидаемая смертность достигает 59% (Duarte, A. G., 2014, С.Е. Luyt, 2012). Летальными исходами для матери и плода, в нашем исследовании, закончилось 11,39% и 10,12% беременностей соответственно, преждевременными родами – 12 (21,43%).

Средний возраст пациенток составил $28,4 \pm 5,6$ лет (от 23 до 34 лет). В нашем исследовании экстренное родоразрешение осуществлялось у всех женщин путем операции кесарева сечения на среднем на сроке гестации $33,1 \pm 5,2$ недель.

Лечение беременных с тяжелыми формами инфекционных заболеваний легких должно проводить в условиях ОРИТ. Это обусловлено тем, что тяжесть состояния пациенток обусловлена сочтенными факторами, вытекающими из общих черт патогенетического течения данных заболеваний.

В результате анализа абсолютных показателей акушерских осложнений у женщин группы исследования установлено, что все пациентки были родоразрешены в третьем триместре, причем только у 67 (84,81%) женщин беременность закончилась срочными родами, у 12 (15,19%) же роды были преждевременными на сроке $31,1 \pm 2,2$ недель. По данным ряда исследований (V. Ahuja, 2014, D. Frye, 2011), развитие ОРДС является фактором риска преждевременных родов, что и имело место в нашем исследовании.

Выявлено, что для женщин группы исследования течение беременности и родов осложнилось в 70,88% случаев (56 беременных) развитием следующих состояний: метроэндометрит – 21 (37,5%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - 3,61% случаев (2 женщины), гипотоническое

кровотечение - 7,14% случаев. Схожие данные опубликованы в работах S. Celen (2012), J. K. Louie (2010), H. Nguyen (2014).

Важным аспектом, который мы отметили при анализе данных, полученных в нашем исследовании, была высокая частота оперативных родоразрешений у обследованных пациенток – 100%.

По данным многочисленных исследований и клинических рекомендаций, в случае развития спонтанной родовой деятельности предпочтительным является ведение родов через естественные родовые пути с адекватным обезболиванием (М.П. Шувалова, 2015 А. Berardi, 2014, К. Madsen, 2013 R. L. Molina, 2013).

Однако такая тактика возможна и предпочтительна в случае стабильной компенсации ОРДС. В нашей работе исследуемая группа формировалась из пациенток в критическом состоянии, что не позволило нам пролонгировать им беременность и обусловило необходимость экстренного оперативного родоразрешения. Выживаемость при подобной тактике в нашем исследовании составила 88,61% для женщин. В сравнении с опубликованными данными, посвященным выжидательной акушерской тактике, где выживаемость составила 60-41% (М.А. Курцер, 2012, А.В. Мордык, 2014, И.И. Данциг, 2011, А.Ф. Попов, 2013, V. Brito, 2011, С. Daccord, 2013), активная акушерская тактика при тяжелом ОРДС, которую мы применяли в нашем исследовании, предпочтительнее, несмотря на высокую частоту осложнений 70,88% случаев.

Ведение послеродового периода у беременных родоразрешенных на фоне тяжелого ОРДС должно быть активным, т.к. у данной категории пациентов высокий риск развития акушерских осложнений. Необходимо проведение профилактического антибактериальной терапии с целью снижения рисков гнойно-септических осложнений. Об этом в своих работах пишут: А.Н. Рыбалка (2015) Ю.И. Тирская (2014) Н. Bishara (2014), А. Torres-Ramírez (2010), J.S. Sheffield (2009).

С другой стороны, респираторная поддержка должна быть продленной, и проводится до тех пор, пока не будут достигнуты целевые показатели газообмена

($SpO_2 \geq 90\%$, $PaO_2 \geq 60$ мм рт.ст), в нашем исследовании средняя длительность респираторной поддержки составила $12,3 \pm 0,9$ суток. Схожие данные опубликованы в работах отечественных и зарубежных авторов (А.Н. Рыбалка, 2015, Л.Е. Радецкая, 2011, Lin С.Н., 2014; Asuquo В., 2012; Hoffmann С.Ж., 2013)

Опубликованные данные (J. R. Barton, 2012, С. Daccord, 2013, L. Nietro-Pascual 2013) и наш собственный опыт показывают, что интенсивная терапия в условиях ОАР должна проводиться у всех беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, вызванным инфекционными заболеваниями легких при наличие любого из следующих признаков, свидетельствующих о тяжелом течении заболевания: 1) одышка, либо во время физической нагрузки, либо в покое; 2) затрудненное дыхание; 3) цианоз кожных покровов ($SpO_2 \leq 90\%$), как центральный, так и периферический; 4) кровянистая или окрашенная мокрота; 5) боль в груди; измененное психическое состояние; 6) высокая температура, сохраняющаяся в течение более трех суток; 7) снижение артериального давления.

Одним из основных факторов, оказывающих влияние на благоприятность исхода в нашем исследовании, было ранее начало этиотропной терапии в сочетании с адекватным объемом респираторной поддержки и коррекцией нарушений в системе гемостаза. У пациенток, у которых все эти мероприятия были начаты не позднее 24 часов с момента манифестации заболевания, не было отмечено летальных исходов, как для матери, так и для плода. С другой стороны, 3 случая материнской летальности в нашем исследовании были у пациенток, которым был подобран неадекватный объем или режим респираторной поддержки. Важность раннего начала этиотропной терапии подчеркивают в своих работах: Белокриницкая Т.Е., 2015, Л.Е. Радецкая (2011), E. Rolland-Harris (2012).

Однако имели место и летальные исходы, связанные как с тяжестью состояния пациенток группы исследования, так и с поздним началом этиопатогенетической терапии антибактериальными и противовирусными препаратами.

С учетом генеза инфекционной-воспалительного заболевания органов системы дыхания этиотропная (противовирусная) терапия, в случае вирусно-бактериальной природы процесса, должна начинаться при поступлении пациентки в ЛПУ незамедлительно; даже после 48 часов от начала заболевания (к подобным выводам пришли в своих работах: Белокрыницкая Т. Е., 2013; Кузьмин В. Н., 2010; Страчунский Л.С., 2008; An J.H., 2013; Bertolini G., 2011).

В случае назначения терапии позже 24 часов с момента начала заболевания, доза Осельтамивира может быть увеличена до 150 мг 2 раза в сутки, такой подход, по мнению Герасимова А. С., 2012, а также Ramsey С. 2011, позволяет добиться лучшего клинического эффекта, что соответствует нашим наблюдениям при анализе эффективности проведенной противовирусной терапии.

Важной частью лечения у больных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, вызванным инфекционными заболеваниями легких, безусловно, является выбор антибактериальной терапии, которая должна быть назначена в течение ближайших четырех часов (Хамитов Р. Ф., 2014, Скворцов В. В., 2010, Netteburg D., 2011, Ozyer S., 2011, Gouya M.M., 2011). Однако в вопросе выбора препаратов не всё настолько однозначно, авторы высказывают различные схемы терапии, в нашей работе все пациентки получали препараты ряда карбопенемов, в связи с тяжестью состояния и выраженностью патологического процесса.

Эффект от лечения наступал тем раньше, чем раньше начала заболевания пациентка поступала в стационар.

С другой стороны, данной группе пациентов необходима респираторная поддержка, которую наиболее эффективно проводить в условиях ОРИТ. Респираторная поддержка является одним из важных аспектов курации пациенток с тяжелыми легочными инфекционными заболеваниями. Респираторная поддержка должна проводиться дифференцировано, не всем пациенткам в нашем исследовании переводилась инвазивная ИВЛ, некоторым проводилась респираторная поддержка увлажненным кислородом. Однако респираторная поддержка была необходима, так как при всех описываемых нами патологиях

имеет место нарушение газообмена. При анализе полученных данных мы отметили, что осложнения и неблагоприятные исходы для матери или плода имели место в случаях запоздалого начала респираторной поддержки, либо при ее неадекватном объеме.

Использование концепции «безопасной» (протективной) ИВЛ, используемой у больных с острым повреждением легких, для беременных и родильниц позволило управлять газообменом и механическими свойствами легких.

Результаты применения ряда методик респираторной поддержки позволили нам выявить негативные последствия применения их у пациенток с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, вызванным инфекционными заболеваниями легких. В процессе респираторной поддержки возникали осложнения в виде пневмоторакса у 6 ($7,61 \pm 0,6\%$) пациенток.

Использование маневра «открытия легких» (рекрутмент альвеол) у двух больных не приводило к значимому улучшению оксигенации, а в 1-м случае привели к возникновению двустороннего пневмоторакса. В двух случаях возникновение пневмоторакса случилось при применении «жестких» параметров респираторной поддержки. Такие результаты мы трактовали как следствие того, что альвеолы заполнены экссудатом и не могут быть вовлечены в газообмен. Поэтому мы считаем, что использование данного маневра нецелесообразно.

Немаловажным фактором в патогенетическом развитии клинических проявлений данных заболеваний играют изменения в системе гемостаза. В нашем исследовании у всех пациенток имели место грубые гиперкоагуляционные нарушения на момент поступления в стационар. Всем беременным группы исследования в той или иной степени требовалась коррекция параметров гемостаза. В некоторых случаях нормализация параметров наступала лишь к 10 суткам с момента начала терапии.

Благодаря использованию свежезамороженной плазмы и гепаринов на основе динамического анализа показателей, характеризующих систему гемостаза,

удавалось уже к пятым суткам лечения уменьшить выраженность тромбинемии, и не допустить осложнений со стороны системы гемостаза.

Применение продленной гемофильтрации у двух родильниц не позволило добиться существенного эффекта по уменьшению внесосудистой жидкости в легких, а, следовательно, и газообмена, и механических свойств легких. Поэтому мы сделали вывод, что более целесообразно использовать так называемую методику «форсированного диуреза».

Анализ результатов гемодинамической поддержки у пациенток с септическим шоком показал, что использованные в нашей работе целевые показатели гемодинамики: ЦВД= 12-15 мм рт.ст. (на фоне ИВЛ), АД_{ср}≥65 мм рт.ст., диурез – 0,5 мл/кг/час, гематокрит – 30%, оказались оптимальными и соотносятся с целевыми показателями в работах Полушина Ю.С., 2009, Abbal V., 2014. При этом целесообразным оказалось использовать сочетание инфузионной терапии, с учетом сократительной способности миокарда, (при необходимости и трансфузионной) с кардиотоническими дозами (6,0-15,0 мкг/кг/мин) допамина.

На основании анализа данных, полученных при оценке состояния системы гемостаза у беременных с тяжелым ОРДС, отмечались гиперкоагуляционные сдвиги, что соответствует данным ряда опубликованных исследований - Радецкая, Л. Е., 2011, Рыбалка, А. Н., 2015, Mercieri M., 2010. Данные нарушения в системе гемокоагуляции удавалось корректировать в среднем лишь к 5-10 суткам послеродового периода, что свидетельствует о глубоких и выраженных изменениях системы коагуляции, вследствие этого у данной категории пациентов можно ожидать коагулопатические осложнения, что мы и наблюдали в 3 случаях кровотечений.

Наши наблюдения соответствуют ранее опубликованным данным – нарушения газообмена, развивающиеся при тяжелом течении инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания с ОРДС, оказывают значительное негативное влияние на маточно-плацентарный кровоток, что приводит к

внутриутробной гипоксии плода и в последствии в тяжелых случаях к его гибели (Фролова О. Г. 2010, Snyder C. C. 2013).

Выявлено, что эмпирическая антибактериальная терапия начиналась на 4-6-й день заболевания. В зависимости от этиологии в 76,2±9,3% случаев назначались карбопенемы (Тиенам или Меронем до 4-х граммов в сутки); в 33,3±10,3% макролиды в комбинации с карбопенемами, в 57,1±10,8% – комбинация цефалоспоринов с аминогликозидами и фторхинолонами; Ванкомицин, как дополнительный антибиотик применялся у 23,8±9,3% больных. Длительность проведения антибактериальной терапии определялась индивидуально с учетом регрессии клинико-лабораторных симптомов заболевания.

Этиотропная противовирусная терапия Осельтамивиром в дозе по 75 мг 2 раза в сутки (9 случаев) или по 150 мг 2 раза в сутки (12 наблюдений) проводилась в течение 10 суток. На фоне проводимой противовирусной и антибактериальной терапии наблюдалась регрессия гуморальной активности.

Ввиду применения «жестких» параметров ИВЛ для улучшения оксигенации у шести женщин возник пневмоторакс. Причиной летального исхода явилась прогрессирующая гипоксемия и в 3х случаях – рефрактерный септический шок.

Этиотропная терапия назначалась с запозданием и не успевала оказать достаточного терапевтического эффекта для сохранения жизни данных пациенток.

В результате проведения ряда клинико-лабораторных и функциональных методов исследования для объективной оценки соматического статуса пациенток и эффективности проводимой терапии пациенткам группы исследования установлены следующие особенности.

На первые сутки в 100% случаев зарегистрирована статистически значимая лейкопения со средним значением уровня лейкоцитов в периферической крови $6,8 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л.}$, к 7-10 суткам картина крови менялась в сторону нейтрофильного лейкоцитоза (общее число лейкоцитов — $9,3 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л.}$, число нейтрофилов - 77,1±0,5%), что соответствует нормализации неспецифического иммунного

ответа на инфекционный агент, и подтверждает эффективность проводимого лечения.

Показатели гемодинамики претерпевали статистически значимые изменения. Если на первом этапе исследования АДс достоверно не превышало $80,8 \pm 11,5$ мм.рт.ст., то уже ко вторым и третьим суткам АДс возрастало на 24,44% и 31,56% соответственно, достигая максимума к 7-10 суткам - $118,4 \pm 12,5$ мм.рт.ст. Показатель АДд имел минимальное значение у всех исследуемых женщин на первом этапе исследования (1 сутки), составляя $40,2 \pm 6,1$ мм.рт.ст., что в свою очередь достоверно меньше аналогичного показателя на последующих этапах исследования. Так АДд на вторые сутки составлял - $60,4 \pm 4,6$ мм.рт.ст., на третьи - $65,8 \pm 14,2$ мм.рт.ст., на четвертые и пятые сутки – $67,6 \pm 11,1$ мм.рт.ст. и $76,4 \pm 8,7$ мм.рт.ст. соответственно. Восстановление АДср от минимального значения на первом этапе исследования ($71,5 \pm 16,8$ мм.рт.ст.) статистически значимо происходило к 7-10 дню исследования ($91,3 \pm 7,9$ мм.рт.ст.).

По отношению к первым суткам лечения, в течение вторых и третьих суток проведения интенсивной терапии (2 и 3 этапы) достоверно уменьшалось ЧСС, также как показатели ЦВД также значимо возрастали в течение 5-7(10) суток, от минимальных цифр на первом этапе ($74,92 \pm 36,9$ мм.во.ст.) до своего максимального значения к 5-7(10) суткам ($102,92 \pm 21,50$ и $102,43 \pm 22,48$ мм.вод.ст. соответственно).

Подобные результаты были достигнуты за счет адекватных объемов инфузионной терапии и кардиотонической поддержки.

Динамика показателей красной крови напрямую зависела от тяжести состояния пациенток группы исследования.

В первые трое суток гемоконцентрация сменилась гемодиллюцией с постепенным восстановлением уровня гемоглобина до нормальных цифр к 7-10 суткам, в тоже время, как и первоначальная эритропения на фоне проводимого лечения, в частности введения эритромаcсы, достоверно ($p < 0,05$) сменилась нормальным цитозом в тот же период.

Проведенный нами анализ биохимических параметров крови женщин группы исследования показал, что 100% в первые сутки заболевания характерны гипопроотеинемия за счет дефицита альбуминовой фракции ($27,6 \pm 0,3$ г/л), гипербилирубинемия, последнюю удалось скорректировать к 4му этапу исследования с достижением предельно допустимой максимальной нормы ($16,5 \pm 1,3$ мкмоль/л). Показатели электролитного обмена значимо не изменялись в процессе лечения.

Показатели белкового обмена, такие как показатели уровня мочевины и креатинина, статистически значимо уменьшались и в среднем составляли $6,7 \pm 0,4$ ммоль/л. и $45,9 \pm 5,3$ мкмоль/л. соответственно к 7-10 суткам лечения.

Доказано, что проведение ИВЛ в положении лежа на животе – (пронпозиция) достаточно эффективный метод: расправление ателектазов, улучшения газообмена, биомеханики дыхания и пассажа мокроты, эффективность подобной тактики проведения ИВЛ отмечено в исследованиях Пересада О.А., 2012; Лузина Е. В., 2011; Курцер М.А., 2012; Boutonnet M., 2011. Однако осуществить ИВЛ в позиции на животе до родоразрешения невозможно.

Из-за нарушения функции газообмена в первые сутки имел место незначительный ацидоз.

Показатели системы гемостаза также претерпевали определенные изменения. Величина основных показателей свидетельствовала об активации свертывающего звена гемостаза.

В настоящем исследовании все беременные были родоразрешены (100%) путем операции кесарева сечения. Выбор подобной тактики обусловлен тем, что в настоящем исследовании проанализированы только случаи тяжелых, декомпенсированных форм инфекционных заболеваний органов дыхательной системы с нарушениями газообмена, гемостаза и полиорганными нарушениями в целом, что и обуславливало тяжесть состояния пациенток и, соответственно, ухудшало прогноз жизни матери и плода. Поэтому, несмотря на данные многочисленных исследований и клинических рекомендаций (Е.В. Лузина, 2011,

Л.С. Логутова, 2012, G. Marcelin, 2011, E. Rolland-Harris, 2012), роды велись не через естественные родовые пути, а путем оперативного метода родоразрешения.

Таким образом, в результате анализ данных нами было установлено, что в условиях ОАР, интенсивную терапию беременным и родильницам с тяжелыми формами ОРДС целесообразно проводить (независимо от сроков поступления в ОАР) по ниже следующей схеме:

1) С учетом предполагаемой этиологии этиотропная (Осельтамивир по 150 мг 2 раза в сутки) и эмпирическая адекватная антимикробная терапия (с учетом данных бактериологического посева мокроты и профилактики акушерских осложнений).

2) Респираторную поддержку в виде «традиционной» ИВЛ или неинвазивной вентиляции легких целесообразно начинать при наличии в комплексе следующих клинико-лабораторных данных: акроцианоз, одышка > 30 дых/мин, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания при $SpO_2 \geq 90\%$, при $FiO_2 = 0,4$ (кислородотерапия) на фоне стабильной гемодинамики.

3) Коррекция изменений в системе гемостаза на основе индивидуализированного подбора гепаринов и СЗП.

4) При септическом шоке проводить гемодинамическую поддержку на основе инфузионной терапии (при необходимости и трансфузионной) в сочетании с вазоактивными и инотропными препаратами до достижения следующих целевых показателей гемодинамики.

Общепринятая тактика ведения беременности и родов при вирусно-бактериальных поражениях легких не предполагает родоразрешения в разгар заболевания. Однако при определенных заболеваниях показаниями для прерывания беременности и досрочного родоразрешения, как правило, являются не акушерские показания, а резко прогрессирующее нарастание тяжести основного заболевания.

На этапах интенсивной терапии необходимо проводить оценку системы гемостаза и осуществлять коррекцию выявленных гемокоагуляционных нарушений.

Таким образом, установлено, что различная тяжелая инфекционная патология легких (туберкулез легких, внебольничная пневмония, грипп типа А (H1N1)) у беременных женщин является одним из основных факторов риска развития критических состояний, в том числе, приводящих к летальному исходу.

Безусловно, беременность при тяжелой легочной патологии является комплексной проблемой, которую качественно может быть решена благодаря совместной работе акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, врачей пульмонологов и фтизиатров.

Разработанные нами подходы к ведению беременных с тяжелым ОРДС, развившемся на фоне тяжелой инфекционной легочной патологии позволили снизить частоту материнской летальности и улучшить перинатальный исход.

ВЫВОДЫ

1. На основании анализа материнской смертности в Красноярском крае за 2010-2015 годы установлена существенная роль экстрагенитальных заболеваний в формировании ее структуры, на долю этих заболеваний приходится от 25 до 40% всех случаев материнской смертности. При этом доля заболеваний дыхательной системы в структуре материнской смертности от экстрагенитальной патологии за последние пять лет колеблется в пределах от 50 до 100%.
2. У беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, вызванным острыми инфекционными процессами в легких, выявлены гиперкоагуляционные изменения гемостаза, характеризующиеся хронометрической гиперкоагуляцией в сочетании с тромбинемией, гиперагрегацией тромбоцитов, а в случае развития внебольничной пневмонии – снижением потенциала антисвертывающей системы с активацией фибринолиза. Изменения в системе гемостаза сочетаются с выраженными изменениями PaO_2/FiO_2 , достоверным повышением величины ПДКВ, снижением торакопульмонального комплайнса, что приводит к клинически значимым нарушениям функции газообмена.
3. Надежными прогностическими признаками развития тяжелого ОРДС (с тяжестью по шкале LIS более 2,5) и неблагоприятного исхода для матери и плода у беременных с острыми инфекционными заболеваниями легких являются: гиперкоагуляционные изменения гемостаза, изменения в системе газообмена – снижение PaO_2/FiO_2 , увеличение ПДКВ, снижения торакопульмонального комплайнса, или сочетания данных изменений.
4. На основании сравнительного анализа установлено, что при активной акушерской тактике, направленной на экстренное оперативное родоразрешение у пациенток с тяжелой инфекционной легочной патологией, осложнившейся развитием острого респираторного

дистресс- синдрома, достоверно ниже частота материнских и перинатальных потерь. В случаях запоздалого родоразрешения (на $6,1 \pm 1,2$ сутки от начала заболевания) частота материнской и перинатальной смертности составила, соответственно – 11,39% и 77,7%, а в случаях раннего экстренного родоразрешения (на $1,4 \pm 1,1$ сутки от начала заболевания), соответственно – 0% и 1,42%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения материнской летальности от экстрагенитальных заболеваний, необходимо своевременное выделение среди беременных с тяжелой легочной патологией группы риска по развитию ОРДС. Критериями включения в группу риска являются: атипичная форма гриппа (H1N1), внебольничная пневмония среднего и тяжелого течения, туберкулез легких; поздний срок гестации (III триместр беременности); наличие других экстрагенитальных заболеваний – поражения сердечно-сосудистой системы, ожирение; наличие вредных привычек; поздний срок обращения за медицинской помощью (более 48 часов с момента манифестации заболевания);
2. Беременных с тяжелой легочной патологией группы риска по развитию ОРДС следует госпитализировать в многопрофильные стационары с наличием специализированного отделения интенсивной терапии и реанимации, инфекционного и пульмонологического. Госпитализацию беременных необходимо осуществлять в многопрофильные стационары в зависимости от нозологической формы экстрагенитального заболевания.
3. При поступлении в стационар беременных женщин с тяжелой инфекционной патологией легких, необходимо проведение комплексной оценки параметров газообмена и вентиляции легких, подсчет баллов шкалы LIS, оценки показателей системы гемостаза.
4. В случае выявления нарушений газообмена – снижения SpO₂ (80% и ниже), Pa O₂/Fi O₂ – менее 200 мм рт. ст., набором 2,5 баллов и более по шкале LIS, необходим срочный перевод беременной в ОРИТ, начать респираторную поддержку с использованием параметров высокого РЕЕР, для достижения адекватных показателей газообмена (SpO₂ > 90%, Pa O₂/Fi O₂ более 300 мм.рт.ст.).
5. При выявлении признаков хронометрической гиперкоагуляции (укорочение АЧТВ по сравнению с контролем), тромбинемии (на основании

концентрации РФМК, ОФТ), следует немедленно начинать профилактику тромбоэмболических осложнений – введением фракционированных гепаринов в терапевтических дозах из расчета на массу пациентки. Длительность курса антикоагулянтной терапии должна составлять не менее 5 дней, в тяжелых клинических случаях – до 10 дней (с ежедневным лабораторным контролем параметров системы гемостаза).

6. У беременных с тяжелой легочной патологией, осложнившейся развитием ОРДС синдромом, рекомендовано проведение срочного оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения в течение 24 часов с момента постановки диагноза. Активная акушерская тактика способствует минимизации риска материнской летальности и перинатальных потерь.
7. В отделении реанимации и интенсивной терапии после перевода беременной с тяжелой патологией легких на искусственную вентиляцию легких следует воздержаться от проведения маневра «открытия легких» в связи с высоким риском развития ятрогенного повреждения легких.
8. После родоразрешения беременных с тяжелой патологией легких, осложнившейся ОРДС, искусственную вентиляцию легких целесообразно проводить в прон-позиции, с повышенным ПДКВ, при этом, не прибегая к маневру «открытия легких».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВР – активированное время рекальцификации
- АД - артериальное давление
- АДд – диастолическое артериальное давление
- АДс – систолическое артериальное давление
- АДср – Среднее артериальное давление
- АТ III – антитромбин III
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИРП – индекс резерва плазминогена
- ККПТД – Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер
- ЛИС – лизис, индуцированный стрептокиназой
- МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
- Ht - гематокрит
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОРДС (ARDS) – острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОФТ – ортофенантролиновый тест
- ПДФ – продукты деградации фибрина
- ПТИ – протромбиновый индекс
- РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
- САД – среднее артериальное давление
- СЗП – свежезамороженная плазма
- СОПЛ - синдром острого повреждения легких
- СПОН – синдром полиорганной недостаточности
- ТВ – тромбиновое время

ФГ – фибриноген

ФПН – фето-плацентарная недостаточность

ХЗФ – Хагеман-зависимый фибринолиз

ЦВД – центральное венозное давление

ЧДД – число дыхательных движений

ЧСС – число сердечных сокращений

AaDO₂ – альвеолярно-артериальный градиент по кислороду

Cl_{t,d} – динамический легочно-торакальный комплайнс

Cl_{t,s} – статический легочно-торакальный комплайнс

FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси

MV – минутный объем дыхания

PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

PaO₂/FiO₂ – респираторный индекс

PEEP – положительное давление конца выдоха

PetCO₂ - конечно-эспираторная концентрация CO₂

PIP – пиковое давление вдоха

PvO₂ – парциальное напряжение кислорода в смешанной венозной крови

Raw - сопротивление дыхательных путей

SpO₂ – сатурация кислорода

V_t – дыхательный объем

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаркова, И.А. Неразвивающаяся беременность: вопросы этиологии и патогенеза / И.А. Агаркова // Гинекология, 2010. – Т. 12, №5. – С. 38-43.
2. Актуальные вопросы туберкулеза: учеб. пособие. Изд. 2-е / В.Г. Кононенко ред. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2006. – 90 с.
3. Акушерство: нац. рук-во / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 1200 с.
4. Аспекты прерывания беременности у женщин с активным туберкулезом легких / Е.Н. Кравченко, А.В. Мордык, Г.А. Валеева и др. // Акушерство и гинекология, 2014. – №8. – С. 100-105.
5. Баранов, И. И. Непрямые причины материнской смертности / И.И. Баранов, З.З. Токова // Акушерство и гинекология, 2012. – №4-2. – С. 92-96.
6. Баранов, И.И. Структура материнской смертности в России у женщин с бесплодием в анамнезе / И.И. Баранов, З.З. Токова // Акушерство и гинекология, 2013. – №1. – С. 85-88.
7. Баранов, И.И. Структура материнской смертности в России у женщин с бесплодием в анамнезе / И.И. Баранов, З.З. Токова // Акушерство и гинекология, 2013. - №1. - С. 85-88.
8. Башмакова, Н.В. Профилактика материнской смертности: мониторинг при беременности и в родах / Н.В. Башмакова [и др.] // Акушерство и гинекология, 2011. - №2. - С. 86-92.
9. Беременность и роды у пациентки с левосторонним экссудативным плевритом неясной этиологии / С.И. Каюкова, Л.Н. Лепеха, М.В. Самсонова и др. // Пульмонология, 2013. – №5. – С. 103-106.
10. Боев, Б. В. Прогностическая модель воздействия противовирусного препарата реленза на эпидемию гриппа А(Н1N1) / Б.В. Боев, И.Ф. Ершов // Вопр. Вирусол, 2011. – Т. 56, №5. – С. 26-30.

11. Боровских, Н.А. Влияние акушерских и анестезиологических осложнений на материнскую и перинатальную смертность (по данным судебно-медицинской экспертизы) / Н.А. Боровских [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2014. - Т. 11, №4. - С. 38-45.
12. Бубнова, Н.И. Репродуктивные потери при декомпенсированной форме плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией / Н.И. Бубнова, В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова // Акушерство и гинекология, 2010. – №4. – С. 55-58.
13. Булайшев, Т.С. Материнская смертность и возможности ее прогнозирования в Кыргызской республике / Т.С. Буйлашев, В.Т. Рыскельдиева, А.Э. Самигуллина // Наука, инновации и новые технологии, 2015. - №4. - С. 94-98.
14. Ветушенко, С.А. Частота и тяжесть осложнений беременности и родов у женщин с туберкулезом различной локализации в Красноярском крае / С.А. Ветушенко, Т.Г. Захарова // Журн. акушерства и женских болезней, 2014. – Т. LXIII, №3. – С. 58-65.
15. Визель, А.А. Туберкулез / А.А. Визель, М.Э. Гурылёва. – М.: «ГЭОТАР Медицина», 1999. – 208 с.
16. Генетический анализ вируса гриппа А/Н1N1 «пандемический» в условиях эпидемии / Е.С. Кострюкова, Н.Б. Захаржевская, П.А. Костин и др. // Пульмонология, 2011. – №5. – С. 5-11.
17. Гридчик, Л.А. Материнская смертность в Московской области: ретроспектива 1993-2013 гг. / А.Л. Гридчик, Н.В. Дуб // Российский вестник акушера-гинеколога, 2015. - Т. 15, №4. - С. 4-6.
18. Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия: Информ. письмо Минздрав соц. развития РФ от 28 ноября 2009 года №24-5/10/2-9533.
19. Грипп и беременность / Т.Е. Белокриницкая, К.Г. Шаповалов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 144 с.

20. Грипп типа А(Н1N1)2009 в России / Л. В. Осидак, М. Ю. Еропкин, М.К. Ерофеева и др. // Terra medica, 2009. – № 4. – С. 6-9.
21. Давыденко, Н.Б. Прерывание беременности, как причина материнской смертности в Уральском федеральном округе / Давыденко Н.Б., Мальгина Г.Б., Башмакова Н.В. // Акушерство и гинекология, 2014. - №9. - С. 79-84.
22. Демографический ежегодник России 2007. — М.: Росстат, 2007.
23. Диссеминированный туберкулез легких у молодой женщины: ошибки диагностики / Н.А. Каторгин, В.А. Стаханов, Л.Е. Гедымин // Леч. дело, 2012. – №1. – С. 85-94.
24. Егорова, А.Т. Материнская смертность от экстрагенитальной патологии по Красноярскому краю за 10 лет (1989_1998) /А.Т. Егорова, Е.Р. Константинова, Л.В. Амостаева //Проблемы беременности, 2001. – № 3. – С. 70.
25. Егорова, А.Т. Структура причин поздней материнской смертности в Красноярском крае за 2000-2007 гг. / А.Т. Егорова, О.В. Тутынина, К.А. Виноградов // Медицинский альманах, 2011. - №6. - С. 12-14.
26. Загидуллина, В.М. Материнская смертность, как интегральный показатель, отражающий здоровье женщин / В.М. Загидуллина, А.С. Рыжова // Вопросы экономики и права, 2015. - №83. - С. 163-166.
27. Зазирняя, Н.И. Особенности влияния ОРВИ на состояние фетоплацентарного комплекса и развитие осложнений для матери и плода / Н.И. Зазирняя, О.К. Федорович // Кубанск. науч. мед. вестн., 2011. – №3. – С. 73-77.
28. Зайнулина, М.С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушении системы гемостаза / М.С. Зайнулина // Медицинский академический журнал, 2013. - Т. 13, №1. - С. 73-82.
29. Измеров, Н.Ф. Современная медико-демографическая ситуация в России /Н.Ф. Измеров, Г.И. Тихонова, Т.П. Яковлева //Медицина труда и промышленная экология, 2005. – № 5. – С. 1-8.

30. К вопросу о социально-медицинской профилактике туберкулеза / Л.А. Рузова, Л.И. Алифанова // Наука - промышленности и сервису, 2012. – №7. – С. 582-586.
31. Кирбасова, Н.П. Материнская и перинатальная смертность в республике Дагестан / Н.П. Кирбасова, А.М. Магомедова, Р.Н. Шахсинова // Социальные аспекты здоровья населения, 2013. – Т. 33, №5(33). – С. 9.
32. Климов, В. А. Инфекционные болезни и беременность / В.А. Климов. – М.: «МЕДпресс-информ», 2009. – 288 с.
33. Клинико-морфологические особенности течения внебольничных пневмоний в эпидемию гриппа А / H1N1 / А.С. Герасимова, С.Ю. Митрошина, Н.В. Купрюшина и др. // Пульмонология, 2012. – № 4. – С. 50-55.
34. Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09/ под ред. А.В. Говорина. – Новосибирск: Наука, 2015. – 303 с.
35. Клинические лекции по фтизиатрии: учеб. пособие для послевуз. образования врачей / Иркут. гос. ин-т усовершенств. врачей (Иркутск); Ред. Т. П. Маслаускене. – Иркутск, 2008. – 212 с.
36. Ковалева, А.И. Аспекты преемственности при наблюдении за женщинами высокой степени риска по материнской смертности в Брестской области / А.И. Ковалева, А.М. Дашко, Э.И. Мищук // Охрана материнства и детства, 2011. - №2-18. - С. 96-97.
37. Ковганко П.А., Евстигнеев С.В., Петрухин В.А. Течение беременности и родов у женщин с туберкулезом органов дыхания // Российский вестник акушера-гинеколога, 2005. — №2. — С. 43-44.
38. Корецкая, Н.М. Остропрогрессирующий туберкулез легких: клиника, диагностика, лечение / Н.М. Корецкая // Междунар. журн. прикладных и фундамент. исслед., 2011. – №7. – С. 33-34.
39. Корецкая, Н.М. Туберкулез и беременность: лекция / Н.М. Корецкая // Сибирское мед. обозрение, 2012. – №2 (74). – С. 87-91.

40. Кузьмин, В.Н. Проблема вируса гриппа H1N1 и особенности заболевания у женщин во время беременности / В.Н. Кузьмин // Лечащий врач, 2010. – № 1. – С. 66.
41. Кукарская, И.И. Аудит случаев «Near Miss» - современная стратегия профилактики материнской смертности / И.И. Кукарская // Медицинская наука и образование Урала, 2011. - Т. 12, №3-2. - С. 60-62.
42. Кукарская, И.И. Оценка эффективности региональной модели перинатальной помощи с позиции профилактики материнской смертности / И.И. Кукарская, Т.А. Ербактанова, М.В. Швечкова // Медицинская наука и образование Урала, 2011. - Т. 12, №3-2. - С. 110-112.
43. Кукарская, И.И. Резервы снижения материнской смертности в аудите случаев «Near Miss» / И.И. Кукарская // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, 2011. - №55. - С. 306-310.
44. Кульчавеня, Е.В. Туберкулез и беременность / Е.В. Кульчавеня, Т.А. Рейхруд // Медицина и образование в Сибири, 2014. – № 6. – С. 20.
45. Курбанов Ш.М. Анализ случаев материнской смертности в республике Таджикистан / Ш.М. Курбанов, С.М. Мухамадиева, О.Д. Чалова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, 2011. - №3. - С. 15-19.
46. Курцер, М.А. Медико-социальные аспекты материнской смертности / М.А. Курцер [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2013. - №3(47). - С. 103-105.
47. Лебедеенко, Е.Ю. Роль принципов составления заключительного клинического диагноза в формировании структуры материнской смертности / Е.Ю. Лебедеенко // Медицинский вестник Юга России, 2014. - №1. - С. 60-65.
48. Логутова, Л.С. Современные подходы к оказанию акушерской помощи с целью снижения материнской и перинатальной заболеваемости и

- смертности / Л.С. Логутова, А.В. Ан // Российский вестник акушера-гинеколога, 2012. - Т. 12, №6. - С. 4-6.
- 49.Лузина, Е.В. Тяжелые респираторные осложнения как причина неблагоприятного исхода при гриппе А (H1N1sw2009) у больных с ожирением / Е.В. Лузина, Н.В. Ларева // Пульмонология, 2011. – № 3. – С. 96-100.
- 50.Маисеенко, Д.А. Особенности течения беременности у женщин с туберкулезом легких / Д.А. Маисеенко, А.Т. Егорова, К.А. Виноградов // Мед. альманах, 2012. – №5 (24). – С. 49-50.
- 51.Максимова, Т.М. Медико-демографические показатели и их тенденции в России и некоторых странах мира /Т.М. Максимова, Н.П. Лушкина //Бюл. Национ. науч.-иссл. ин-та обществ. здоровья. – 2005. – Вып. 7. – С. 15-18.
- 52.Материнская смертность / Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение, 2015. - №3. - С. 13-20.
- 53.Материнская смертность и акушерские случаи с высоким риском летального исхода при гриппе А(H1N1)2009 / Т.Е. Белокриницкая, Д.А. Тарбаева, Н.Н. Чарторижская и др. // Доктор. Ру. Гинекол. эндокринолог., 2013. – № 1. – С. 64-68.
- 54.Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных / под редакцией академика РАН, профессора О.И. Киселева. — СПб.: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», —2014, — 80 с.
- 55.Милованов, А.П. Роль уточненного заключительного клинического и патологоанатомического диагноза в формировании нозологической структуры материнской смертности / А.П. Милованов [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология, 2012. - №2. - С. 74-78.
- 56.Митковская, Е.В. Основные причины и риск материнской смертности в мире / Е.В. Митковская // Наука и современность, 2011. - №10-1. - С. 153-157.

57. Мордык, А.В. Клинико-лабораторные особенности активного туберкулеза легких у беременных / А.В. Мордык, Г.А. Валеева, Л.В. Пузырева // Забайкальский мед. вестн., 2014. – №3. – С. 27-32.
58. Мордык, А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты / А.В. Мордык // Вестн. соврем. клин. мед., 2010. – Т. 3, №1. – С. 16-21.
59. Насирдинова, Ж.М. Проблемы и пути снижения материнской смертности с внедрением "эффективного перинатального ухода" в городской перинатальный центр (ГПЦ) / Ж.М. Насирдинова, Ж.К. Исакова, Д.Б. Сексенбаева // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2012. - №1. - С. 48-52
60. Неотложные состояния в акушерстве: рук. для врачей (Серия Биб-ка врача-специалиста) / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
61. Нозокомиальная пневмония в танатогенезе пациентов с тяжелой внелегочной патологией / И.И. Данциг, И.М. Скипский, Н.Ф. Левин и др. // Пульмонология, 2011. – №6. – С. 58-61.
62. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 (ред. от 29.10.2009).
63. Опыт ведения беременности и родов у пациенток с гриппом А(Н1N1) / М.А. Курцер, И.И. Калиновская, Н.А. Малышев и др. // Акушерство и гинекол., 2012. – № 4-2. – С. 88-91.
64. Особенности репродуктивных нарушений у женщин, больных туберкулезом органов дыхания / С.И. Каюкова, Е.В. Уварова, О.В. Демихова и др. // Акушерство и гинекология, 2015. – № 1. – С. 98-103.
65. Особенности респираторной терапии при тяжелой вирусной пневмонии, осложняющей течение гриппа А (Н1N1) / Ю.С. Полушин, А.А. Яковлев, К.Н. Храпов и др. // Журн. акушерства и женских болезней, 2009. – Т. LVIII, Вып. 6. – С. 10-17.

66. Особенности течения туберкулеза на фоне беременности / А.В. Мордык, Е.Н. Кравченко, Г.А. Валеева и др. // Кубанский науч. мед. вестник, 2014. – №2 (144). – С. 87-91.
67. Пересада, О. А. Современные подходы к лечению гриппа и пневмонии у беременных / О.А. Пересада, А.Н. Барсуков // Мед. новости, 2012. – №2. С. 19-26.
68. Попов, А.Ф. Грипп у беременных / А.Ф. Попов, О.И. Киселев // Эпидемиол. и инфекционные болезни. – 2013. – №3. – С. 40-43.
69. Принципы интенсивной терапии и акушерской тактики беременных с тяжелыми формами гриппа А (H1N1) и сезонного гриппа / Т.Е. Белокриницкая, К.Г. Шаповалов, Н.В. Ларева и др. // Журн. акушерства и женских болезней, 2009. – Т. LVIII, Вып. 6. – С. 3-9.
70. Прогнозирование инфекционного риска и способ профилактики послеродового эндометрита у родильниц инфекционного риска / Ю.И. Тирская, С.В. Баринов, Т.И. Долгих и др. // Акушерство и гинекология, 2014. – №5. – С. 37-42.
71. Протопопова, Н.В. Клиническое значение комплексной оценки состояния плода у беременных высокого риска / Н.В. Протопопова, Л.М. Жовтун // Бюлл. ВСНЦ РАМН. – 2006. – №1. – С. 91-92.
72. Протопопова, Н.В. Особенности течения родового процесса в современных условиях / Н.В. Протопопова, П.М. Самчук, И.А. Козловская // Бюлл. ВСНЦ РАМН. – 2004. – №2-1. – С. 233-238.
73. Протопопова, Н.В. Современный взгляд на проблему преждевременных родов / Н.В. Протопопова, М.А. Шапошникова // Сибирский мед. журн. (Иркутск). – 2009. – Т. 86, №3. – С. 28-33.
74. Радецкая, Л.Е. Внегоспитальные пневмонии у беременных женщин г. Витебска в 2009 году особенности течения, эффективность лечения / Л.Е. Радецкая, А.В. Винников, А.Н. Мамась // Охрана материнства и детства, 2011. – №1-17. – С. 76.

75. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В. Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 196 с.
76. Растегаева, И.Н. Возможности влияния здравоохранения на материнскую смертность / И.Н. Растегаева // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко, 2012. - №2. - С. 25.
77. Растегаева, И.Н. О путях снижения материнской и детской смертности на региональном уровне / И.Н. Растегаева, Р.В. Коротких // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко, 2012. - №3. - С. 36.
78. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
79. Региональные аспекты перинатальной смертности / О.Г. Фролова, В.В. Гудимова, Г.Е. Саламадина и др. // Акушерство и гинекология, 2010. – №5. – С. 84-87.
80. Рыбалка, А.Н. Особенности течения и терапии вирусных пневмоний у беременных / А.Н. Рыбалка, Я.А. Егорова, В.А. Заболотнов // Таврический мед.-биол. вестн. – 2015. – Т. 18, №1. – С. 108-112.
81. Рыжова, Н.К. К вопросу классификации причин материнской смертности / Н.К. Рожова // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко, 2014. - №2. - С. 122-126.
82. Рыскельдиева, В.Т. Основные причины септических осложнений и материнской смертности после абдоминального родоразрешения у женщин Кыргызстана / В.Т. Рыскельдиева // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2013. - №3. - С. 54-57.

83. Саввина, Н.В. Анализ материнской смертности в республике Саха (Якутия) / Н.В. Саввина, А.А. Яворский, М.В. Платонова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины, 2014. - №3. - С. 23-26.
84. Савельева, И.В. Гестоз у беременных с метаболическим синдромом: пути снижения материнской заболеваемости и смертности / И.В. Савельева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2011. - Т. 13, №1-7. - С. 1650-1652.
85. Септический шок в акушерстве: новый взгляд на патогенез / А.Д. Макацария, С.В. Акиньшина, В.О. Бицадзе и др. // Практич. мед. – 2012. – №9(65). – С. 11-23.
86. Серов, В.Н. Профилактика материнской смертности / В.Н. Серов // Акушерство и гинекология, 2011. - №7-1. - С. 4-10.
87. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М.: Триада-Х, 2005. – 425 с.
88. Скворцов, В.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения гриппа / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, Е.М. Скворцова // Поликлиника, 2012. – №2-1. – С. 104-107.
89. Случай тяжелого течения заболевания, вызванного штаммом вируса гриппа А/Н1N1, у молодой женщины в послеродовом периоде / А.А. Петров, А.Н. Емельянова, Н.Н. Чарторижская и др. // Инфекционные болезни, 2012. – Т. 10, №2. – С. 90-93.
90. Современные аспекты проблемы ранней диагностики туберкулеза у женщин репродуктивного возраста в Нижегородской области (обзор) / Г.Ф. Русановская, И.А. Камаев, А.С. Шпрыков и др. // Мед. альманах, 2011. – №4. – С. 65-68.
91. Соловьева, О.Г. Опыт использования противовирусного препарата ингавирина в лечении осложненных форм гриппа и ОРВИ / О.Г. Соловьева // Пульмонология, 2012. – №5. – С. 62-67.

92. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от женщин, перенесших грипп А(H1N1/09) во время беременности / Е.В. Михайлова, М.Л. Чехонацкая, Н.А. Дубовицкая, и др. // Бюлл. мед. Интернет-конф. - 2011. – V. 1, № 1. – P. 40.
93. Ступак, В.С. Материнская смертность в Хабаровском крае: анализ структуры и пути снижения / В.С. Ступак // Дальневосточный медицинский журнал, 2013. - №1. - С. 50-53.
94. Сувернева, А.А. Взгляд на проблему ранней неонатальной смертности с позиции материнского организма / А.А. Сувернева [и др.] // Международный журнал экспериментального образования, 2014. - №3-1. - С. 78-80.
95. Сурина, М.Н. Near Miss и материнская смертность в Кемеровской области / М.Н. Сурина, Е.М. Зеленина, Н.В. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе, 2013. - №1. - С. 3-7.
96. Суханова, Л. П. Статистика родовспоможения как фактор обеспечения качества акушерской и перинатальной помощи в России / Л. П. Суханова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2009. – № 6. [<http://vestnik.mednet.ru/content/view/47/30/lang,ru/>]
97. Течение беременности у больных туберкулезом легких / Е.Н. Кравченко, А.В. Мордык, Л.В. Пузырева и др. // Пробл. репродукции, 2014. – №5. – С. 78-81.
98. Трифонов, Н. И. Грипп и беременность / Н.И. Трифонов // Акушерство и гинекология, 2007. – № 6. – С. 35-37.
99. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: рук. для врачей / Под ред. А.Д. Макацария. – М.: Мед. информ. агентство, 2011. – 1056 с.
100. Туберкулез у детей и подростков / Под ред. В.А. Аксенова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 272 с.
101. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы / Пер. с англ. – 2-е изд. – Женева: ВОЗ, 2006. – 387 с.

102. Тутынина, О.В. Материнская смертность в Красноярском крае: социально-гигиенические аспекты / О.В. Тутынина, А.Т. Егорова // В мире научных открытий, 2015. - № 7.5(67). - С. 1886-1898.
103. Фролова, О.Г. Региональные аспекты материнской смертности в Российской Федерации / Фролова О.Г. [и др.] // Российское общество акушеров-гинекологов. - Москва, 2011.
104. Фролова, Ю. В. Туберкулез: актуальность проблемы у беременных / Ю. В.Фролова, Т. В. Мякишева // Вестн. Смоленской гос. мед. акад. – 2010. – №4. – С. 102-103.
105. Фтизиатрия: национальное руководство / Под ред. М.И. Перельман. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 512 с.
106. Хамитов, Р. Ф. Внебольничная пневмония: немедикаментозные факторы риска летального исхода / Р.Ф. Хамитов // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 23-26.
107. Чернеховская, Н.Е. Туберкулез на рубеже веков / Н.Е. Чернеховская, А.С. Свистунова, Б.Д. Свистунов. – М.: Рос. мед. акад. последипломного образования, 2000. – 388 с
108. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. 3-е изд. – М.: Триада-Х, 2005. – 336 с.
109. Шоонаева, Н.Д. Анализ материнской смертности при вирусных гепатитах / Н.Д. Шоонаева // Научный журнал, 2016. - №4(5). - С. 81-86.
110. Шувалова, М.Н. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности / М.П. Шувалова [и др.] // Акушерство и гинекология, 2014. - №8. - С. 81-87.
111. Шувалова, М.П. Взаимосвязь показателей материнской и перинатальной смертности в субъектах Российской Федерации / М.П. Шувалова [и др.] // Акушерство и гинекология, 2012. - №8-2. - С. 70-74.

112. Экстрагенитальные заболевания как причина материнской смертности / М.П. Шувалова, О.Г. Фролова, Т.К. Гребенник и др. // *Акушерство и гинекология*, 2015. – № 1. – С. 104-110.
113. Эпидемиология материнской смертности в мире / *Медицинские новости*, 2014. - №8(239). - С. 31-33.
114. Якимова, А. В. Морфологические изменения плаценты человека при туберкулезе легких / А. В. Якимова, В. А. Шкурупий, И. О. Маринкин // *Сибирский науч. мед. журнал*, 2014. – Т. 34, №2. – С. 34-38.
115. Яхьяева, З.И. Анализ причин материнской смертности в Чеченской республике / З.И. Яхьяева // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*, 2012. - Т. 14, №3. - С. 187.
116. A case of visceral leishmaniasis and pulmonary tuberculosis in a post-partum woman / C. Colomba, L. Adamoli, M. Trizzino et al. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2014. – V. 33. – P. 5-6.
117. A case-control study of the risk of adverse perinatal outcomes due to tuberculosis during pregnancy / B. Asuquo, A. D. Vellore, G. Walters et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2012. – V. 32, №7. – P. 635-638.
118. A/H1N1 pandemic influenza vaccination: A retrospective evaluation of adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a cohort of pregnant women in Italy / M. Fabiani, A. Bella, M. C. Rota et al. // *Vaccine.* – 2015. – V. 33, №19. – P. 2240-2247.
119. Agarwal, M. Pelvic tuberculosis and shock in the puerperium / M. Agarwal, A. Das, A. S. Singh // *South. Med. J.* – 2011. – V. 104, №5. – P. 358-359.
120. Almansa, R. Immunopathogenesis of 2009 pandemic influenza / R. Almansa, J.F. Bermejo-Martín, R. O. de Lejarazu Leonardo // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2012. – V. 30, Suppl. 4. – P. 18-24.
121. An audit of the initial resuscitation of severely ill patients presenting with septic incomplete miscarriages at a tertiary hospital in South Africa / H. Adam, S.

- Makin, P. Sebola et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2015. – V. 15, №1. – P. 82.
122. Atrial septostomy in cardiogenic shock related to H1N1 infection / Z. Dahdouh, V. Roule, T. Lognone et al. // *Acute Card. Care*. – 2013. – V. 15, №1. – P. 7-9.
123. Bamfo, J. E. Managing the risks of sepsis in pregnancy / J.E. Bamfo // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2013. – V. 27, №4. – P. 583-595.
124. Bandrick, M. Maternal immunity enhances *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccination induced cell-mediated immune responses in piglets / M. Bandrick, K. Theis, T.W. Molitor // *BMC. Vet. Res.* – 2014. – V. 10. – P. 124.
125. Barton, J. R. Severe sepsis and septic shock in pregnancy / J. R. Barton, B.M. Sibai // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – V. 120, №3. – P. 689-706.
126. Bellissima, P. Pulmonary complications from pandemic AH1N1 influenza: clinical-radiological features / P. Bellissima, G. Bellissima // *Infez. Med.* – 2011. – V. 19, №1. – P. 20-27.
127. Benefits to mother and child of influenza vaccination during pregnancy / S.B. Omer, R. Bednarczyk, S.A. Madhi et al. // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2012. – V. 8, №1. – P. 130-137.
128. Boutonnet, M. Airway management in obstetrics / M. Boutonnet, V. Faitot, H. Keïta // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 2011. – V. 30, №9. – P. 651-664.
129. Brito, V. Pneumonia complicating pregnancy / V. Brito, M.S. Niederman // *Clin. Chest. Med.* – 2011. – V. 32, №1. – P. 121-132.
130. Burton, R. S. Maternal health: there is cause for optimism / R. S. Burton // *SAMJ. Afr. Med. J.* – 2013. – V. 103, №8. – P. 520-521.
131. Calvo Aguilar, O. Influenza H1N1 in obstetric population of a general hospital in Oaxaca / O. Calvo Aguilar, Y.R. Canalizo Mendoza, M.J. Hernández Cuevas // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2011. – V. 79, №6. – P. 344-350.

132. CD8 T cells and dendritic cells: key players in the attenuated maternal immune response to influenza infection / R.L. Vanders, V.E. Murphy, P.G. Gibson et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2015. – V. 107. – P. 1-9.
133. Changes in epidemiology, clinical features and severity of influenza A (H1N1) 2009 pneumonia in the first post-pandemic influenza season / D. Viasus, E. Cordero, J. Rodríguez-Baño et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – V. 18, №3. – E. 55-62.
134. Changes in lung function according to disease extent before and after pulmonary tuberculosis / Y. Ko, Y. M. Lee, H. Y. Lee et al. // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2015. – V. 19, №5. – P. 589-595.
135. Characteristics of pregnant Japanese women who required hospitalization for treatment of pandemic (H1N1) 2009--low mortality rate may be due to early antiviral use / A. Nakai, H. Minakami, N. Unno et al. // *J. Infect.* – 2011. – V. 62, №3. – P. 232-233.
136. Cheung, J. Y. Infectious respiratory diseases in pregnancy--results of a 15-year study in Seoul / J. Y. Cheung, S. S. Shim, Y. Kim // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2011. – V. 38, №4. – P. 351-354.
137. Clinical presentation of patients with seasonal influenza and pandemic influenza A (H1N1-2009) requiring hospitalization / D. R. Pati, M. Khanna, B. Kumar et al. // *Indian. J. Chest Dis. Allied. Sci.* – 2013. – V. 55, №1. – P. 15-19.
138. Critical pneumonia complicating early-stage pregnancy / M. Mercieri, R. Di Rosa, A. Pantosti et al. // *Anesth. Analg.* – 2010. – V. 110, №3. – P. 852-854.
139. Daccord, C. Lung and pregnancy / C. Daccord, J. W. Fitting // *Rev. Med. Suisse.* – 2013. – V. 9, №407. – P. 2142-2144, 2146-2149.
140. Death of woman with peripartum influenza B virus infection and necrotizing pneumonia / J. L. Rein, A. M. Etra, J. J. Patel et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2014. – V. 20, №7. – P. 1258-1260.
141. Delivery by Cesarean section and early childhood respiratory symptoms and disorders: the Norwegian mother and child cohort study / M.C. Magnus, S.E.

- Haberg, H. Stigum et al. // *Am. J. Epidemiol.*, 2011. – V. 174, №11. – P. 1275-1285.
142. Designs of two randomized, community-based trials to assess the impact of influenza immunization during pregnancy on respiratory illness among pregnant women and their infants and reproductive outcomes in rural Nepal / J. M. Tielsch, M. Steinhoff, J. Katz et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – V. 15, №1. – P. 40.
143. Dewan, P. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common disease / P. Dewan, S. Gomber, S. Das // *Paediatr. Int. Child. Health.* – 2014. – V. 34, №1. – P. 60-62.
144. Diagnosing tuberculosis in pregnancy: a case report / M. B. Pasticci, C. Lupi, R. Mazzolla et al. // *New Microbiol.* – 2011. – V. 34, №3. – P. 327-330.
145. Disseminated tuberculosis in pregnancy unknown to doctors in Western Europe case presentation: 'part of the routine study in infertility' / Y. Jacquemyn, C. Van Casteren, M. Luijckx et al. // *BMJ Case Rep.* – 2012. – P. 2012.
146. Duarte, A. G. ARDS in pregnancy / A. G. Duarte // *Clin. Obstet. Gynecol.* - 2014. – V. 57, №4. – P. 862-870.
147. Early prophylactic treatment in pregnant women during the 2009-2010 H1N1 pandemic: obstetric and neonatal outcomes / L. Nietro-Pascual, J. E. Arjona-Benarri, E. M. Marín-Martín et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2013. – V. 33, №2. – P. 128-134.
148. Elevated 17 β -estradiol protects females from influenza A virus pathogenesis by suppressing inflammatory responses / D. P. Robinson, M. E. Lorenzo, W. Jian et al. // *PLoS Pathog.* – 2011. – V. 7, №7. – e1002149.
149. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxia secondary to a severe viral pneumonia due to influenza A (H1N1) in a pregnant woman: continuation or termination of pregnancy? / B. Abbal, S. Perbet, M. Jabaudon et al. // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 2014. – V. 33, №1. – P. 55-57.

150. Fatal congenital tuberculosis due to a Beijing strain in a premature neonate / M.L. Abalain, O. Petsaris, G. Héry-Arnaud et al. // *J. Med. Microbiol.* – 2010. – V. 59, Pt. 6. – P. 733-735.
151. Fatal outcome of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection is associated with immunopathology and impaired lung repair, not enhanced viral burden, in pregnant mice / G. Marcelin, J. R. Aldridge, S. Duan et al. // *J. Virol.* – 2011. – V. 85, №21. – P. 11208-11219.
152. Fatal pneumonia following maternal HSV-1 viraemia in late pregnancy / A. Berardi, C. Gallo, L. Lugli L et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2014. – V. 30. – P. 1-3.
153. Ferrer, M. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure / M. Ferrer, A. Torres // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2015. – V. 21, №1. – P. 1-6.
154. Ghosh, K. Tuberculosis and female reproductive health / K. Ghosh, K. Ghosh, J. R. Chowdhury // *J. Postgrad. Med.* – 2011. – V. 57, №4. – P. 307-313.
155. Golubova, T.N. Сравнительный анализ материнской смертности и младенческой смертности в Нигерии и странах БРИКС / T.N. Golubova, Z.R. Makhkamova, Caroline Oluchukwu O. // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*, 2014. - Т. 4, № 2. - С. 8-10.
156. Gupta, K. B. Tuberculosis in women--a neglected issue/ K.B. Gupta // *Indian. J. Tuberc.* – 2014. – V. 61, №1. – P. 5-8.
157. Gupta, R. Successful treatment of severe sepsis with recombinant activated protein C during the third trimester of pregnancy / R. Gupta, K. M. Strickland, H. L. Mertz // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – V. 118, №2, Pt 2. – P. 492-494.
158. H1N1 influenza pandemic and maternal mortality in Antioquia, Colombia / J. Velásquez, G. Vélez, J. Zuleta et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – V. 115, №2. – P. 144-147.
159. High latency of tuberculosis manifestation in a premature extremely low birth weight infant with favorable outcome / M. Vogel, H. Schroten, P. Kahl et al. // *Neonatology.* – 2014. – V. 105, №2. – P. 91-94.

160. High prevalence of pulmonary tuberculosis but low sensitivity of symptom screening among HIV-infected pregnant women in South Africa / C. J. Hoffmann, E. Variava, M. Rakgokong et al. // *PLoS One*. – 2013. – V. 8, №4. – E. 62211.
161. Hospitalization of pregnant women with pandemic A(H1N1) 2009 influenza in Canada / E. Rolland-Harris, J. Vachon, R. Kropp et al. // *Epidemiol. Infect.* – 2012. – V. 140, №7. – P. 1316-1327.
162. Imbalanced anti-H1N1 immunoglobulin subclasses and dysregulated cytokines in hospitalized pregnant women with 2009 H1N1 influenza and pneumonia in Shenyang, China / R. Zheng, X. Qin, Y. Li et al. // *Hum. Immunol.* – 2012. – V. 73, №9. – P. 906-911
163. Indolent pneumonia in a pregnant recent immigrant from Ethiopia: think TB / H. Bishara, M. Lidji, O. Vinitzky et al. // *Prim. Care Respir. J.* – 2014. – V. 23, №1. – P. 102-105.
164. Influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia and other complications / D. Viasus, J. A. Oteo Revuelta, J. Martínez-Montauti et al. // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2012. – V. 30, Suppl. 4. – P. 43-48.
165. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant / L. Yates, M. Pierce, S. Stephens et al. // *Health Technol. Assess.* – 2010. – V. 14, №34. – P. 109-182.
166. Infuenzae A (H1N1): about 189 cases / M. Mjid, J. Cherif, S. Toujani et al. // *Tunis. Med.* – 2014. – V. 92, №12. – P. 748-751.
167. Interventions at caesarean section for reducing the risk of aspiration pneumonitis / S. Paranjothy, J. D. Griffiths, H. K. Broughton et al. // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2011. – V. 20, №2. – P. 142-148.
168. Intrauterine exposure to fine particulate matter as a risk factor for increased susceptibility to acute broncho-pulmonary infections in early childhood / W. A. Jedrychowski, F.P. Perera, J. D. Spengler et al. // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2013. – V. 216, №4. – P. 395-401.

169. Is influenza A(H1N1) pneumonia more severe than other community-acquired pneumonias? Results of the GiViTI survey of 155 Italian ICUs / G. Bertolini, C. Rossi, D. Crespi et al. // *Intensive Care Med.* – 2011. – V. 37, №11. – P. 1746-1755.
170. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe ARDS / C.E. Luyt, A. Combes, M.H. Becquemin et al. // *Chest.* – 2012. – V. 142, №3. – P. 583-592.
171. Low clinical burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection during pregnancy on the island of La Réunion / P. Gérardin, R. El Amrani, B. Cyrille et al. // *PLoS One.* – 2010. – V. 5, №5. – E.10896.
172. Maritz, J. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: the experience of the first six months / J. Maritz, L. Maree, W. Preiser // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2010. – V. 48, №1. – P. 11-21.
173. Maternal and fetal recovery after severe respiratory failure due to influenza: a case report / K. Madsen, D. G. Strange, M. Hedegaard et al. // *BMC Res. Notes.* – 2013. – V. 6. – P. 62.
174. Maternal and neonatal outcome of pregnant women infected with H1N1 influenza virus (swine flu) / N. Michaan, S. Amzallag, I. Laskov et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012. – V. 25, №2. – P. 130-132.
175. Measles in pregnancy in Lyon France, 2011 / J. S. Casalegno, C. Huissoud, R. Rudigoz et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2014. – V. 126, №3. – P. 248-251.
176. Molina, R. L. Tuberculosis and the obstetrician-gynecologist: a global perspective / R. L. Molina, K. Diouf, N. M. Nour // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2013. – V. 6, №3-4. – P. 174-181.
177. Morbidity and mortality associated to influenza A (H1N1) 2009 admissions in two hospitals of the Metropolitan area and analysis of its economic impact / M. Armstrong, A. Fica, J. Dabanch et al. // *Rev. Chilena Infectol.* – 2012. – V. 29, №6. – P. 664-671.

178. Morgan, J. Maternal sepsis / J. Morgan, S. Roberts // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2013. – V. 40, №1. – P. 69-87.
179. Mortality from Pandemic Influenza A (H1N1) in Iran / M. M. Gouya, M. Nabavi, M. Soroush et al. // *Iran. Red. Crescent. Med. J.* – 2011. – V. 13, №10. – P. 698-701.
180. Mycobacterium tuberculosis septic shock / S. Kethireddy, R. B. Light, Y. Mirzanejad et al. // *Chest.* – 2013. – V. 144, №2. – P. 474-482.
181. Nakbanpot, S. Congenital tuberculosis because of misdiagnosed maternal pulmonary tuberculosis during pregnancy / S. Nakbanpot, P. Rattanawong // *Jpn. J. Infect. Dis.* – 2013. – V. 66, №4. – P. 327-330.
182. Neligan, P. J. Clinical review: Special populations-critical illness and pregnancy / P. J. Neligan, J. G. Laffey // *Crit. Care.* – 2011. – V. 15, №4. – P. 227.
183. Netteburg, D. The use of high-frequency oscillatory ventilation in a patient with H1N1 pneumonia / D. Netteburg, F. Bsath, A. Healy et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – V. 24, №2. – P. 264-266.
184. Nhan-Chang, C. L. Tuberculosis in pregnancy / C. L. Nhan-Chang, T.B. Jones // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2010. – V. 53, №2. – P. 311-321.
185. Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women – United States, April-May 2009 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2009. – V. 58, №18. – P. 497-500.
186. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009 / S. Saito, H. Minakami, A. Nakai et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – V. 209, Issue 2. – P. 130.
187. Pandemic influenza H1N1 2009 virus infection in pregnancy in Turkey / S. Ozyer, S. Unlü, S. Celen et al. // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – V. 50, №3. – P. 312-317.
188. Pandemic influenza in the 2009/2010 season in central Poland: the surveillance study of laboratory confirmed cases / E. Kuchar, A. Nitsch-Osuch, T. Karpinska et al. // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2013. – V. 187, №1. – P. 94-98.

189. Peritoneal tuberculosis in a pregnant woman from Haiti, United States / K. L. Ard, B. T. Chan, D. A. Milner Jr. et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – V. 19, №3. – P. 514-516.
190. Peritoneal tuberculosis in pregnancy: a case report / F. Z. Alaoui, M. Rachad, H. Chaara et al. // *Pan. Afr. Med. J.* – 2012. – V. 12. – P. 65.
191. Phelippeau, M. Severe pulmonary tuberculosis in the ICU, diagnosis and treatment / M. Phelippeau, F. Petureau // *Rev. Pneumol. Clin.* – 2015. – pii S0761-8417(15)00011-5.
192. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study / Y.H. Chen, J. Keller, I.T. Wang et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – V. 207, №4. – P. 288.e1-7.
193. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis / D. Mertz., T. H. Kim., J. Johnstone et al. // *BMJ.* – 2013. – V. 347. – P. 5061.
194. Poulakou, G. Severe acute respiratory infections in the postpandemic era of H1N1 / G. Poulakou, M. Pérez, J. Rello // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2012. – V. 18, №5. – P. 441-450.
195. Pourrat, O. Death during pregnancy: thrombotic thrombocytopenic purpura or septic shock? / O. Pourrat // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – V. 40, №2. – P. 637.
196. Predictive factors of severe multilobar pneumonia and shock in patients with influenza / S. Garcia Gutierrez, J. M. Quintana, M. Baricot et al. // *Emerg. Med. J.* – 2014. – V. 31, №4. – P. 301-307.
197. Pregnancy limits lung function during exercise and depresses metabolic rate in the skink *Tiliqua nigrolutea* / S. L. Munns, A. Edwards, S. Nicol et al. // *J. Exp. Biol.* – 2015. – V. 218, Pt. 6. – P. 931-939.
198. Pregnancy with bilateral tubercular pleural effusion: challenges / V. Ahuja, V. S. Gombar, N. Kumar et al. // *Trop. Doct.* – 2014. – V. 44, № 2. – P. 116-118.

199. Prostaglandins mediate the fetal pulmonary response to intrauterine inflammation / A. J. Westover, S. B. Hooper, M. J. Wallace et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2012. – V. 302, №7. – L. 664-678.
200. Pulmonary complications in pregnancy: considerations for care / D. Frye, S.L. Clark, D. Piacenza et al. // *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* – 2011. – V. 25, №3. – P. 235-244.
201. Ramsey, C. H1N1: viral pneumonia as a cause of acute respiratory distress syndrome / C. Ramsey, A. Kumar // *Curr. Opin. Crit Care.* – 2011. – V. 17, №1. – P. 64-71.
202. Rapidly progressing A/H1N1 (09) pandemic influenza virus infection in pregnancy / S. Celen, S. Ozyer, S. Unlu et al. // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2012. – V. 113, №6. – P. 379-381.
203. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-infant pairs in Bangladesh / H. Y. Chu, M. C. Steinhoff, A. Magaret et al. // *J. Infect. Dis.* – 2014. – V. 210, №10. – P. 1582-1589.
204. Riachy, M. A. PCR use in miliary tuberculosis presenting with acute respiratory distress syndrome / M. A. Riachy // *BMJ. Case Rep.* – 2011. – P. 2011.
205. Risk of spontaneous preterm delivery in a low-risk population: the impact of maternal febrile episodes, urinary tract infection, pneumonia and ear-nose-throat infections / N. H. Morken, N. Gunnes, P. Magnus et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – V. 159, №2. – P. 310-314.
206. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study / D. Zenner, M. E. Kruijshaar, N. Andrews et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – V. 185, №7. – P. 779-784.
207. Saengnipanthkul, S. Outcome of neonates exposed to active pulmonary tuberculosis / S. Saengnipanthkul, J. Jirapradittha, P. Kiatchoosakun // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2012. – V. 95, №6. – P. 756-760.
208. Seasonal and 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection during pregnancy: a population-based study of hospitalized cases / A. A. Creanga, L.

- Kamimoto, K. Newsome et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – V. 204, № 6, Suppl. 1. – S. 38-45.
209. Sepsis and pregnancy: do we know how to treat this situation? / R. L. Cordioli, E. Cordioli, R. Negrini et al. // *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* – 2013. – V. 25, №4. – P. 334-344.
210. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California / J. K. Louie, M. Acosta, D. J. Jamieson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – V. 362, №1. – P. 27-35.
211. Severe cases of A(H1N1)v2009 infection in Réunion Island in 2009 and 2010 / B. A. Gaüzère, F. Bussienne, B. Bouchet et al. // *Bull. Soc. Pathol Exot.* – 2011. – V. 104, №2. – P. 97-104.
212. Severe sepsis and septic shock in pregnancy: indications for delivery and maternal and perinatal outcomes / C. C. Snyder, J. R. Barton, M. Habli et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2013. – V. 26, №5. – P. 503-506.
213. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women / A. A. Creanga, T. F. Johnson, S. B. Graitcer et al. // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2010. – V. 115, № 4. – P. 717-726.
214. Sheffield, J. S. Community-acquired pneumonia in pregnancy / J.S. Sheffield, F. G. Cunningham // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – V. 114, №4. – P. 915-922.
215. Shock in pregnancy: foetal distress may be the first symptom / T.F. Vergeldt, M. S. Kortenhorst, T. H. Hasaart et al. // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2014. – V. 158, №1. – A6606.
216. Tamma, P. D. Influenza infection and vaccination in pregnant women / P. D. Tamma, M. C. Steinhoff, S. B. Omer // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2010. – V. 4, №3. – P. 321-328.
217. The clinical course of late diagnosed fatal cases of A (H1N1) influenza in Poland / M. Rorat, T. Jurek, E. Kuchar et al. // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* – 2013. – V. 67. – S. 595-600.

218. Thillagavathie, P. Current issues in maternal and perinatal tuberculosis: impact of the HIV-1 epidemic / P. Thillagavathie // *Semin. Neonatol.* – 2000. – V. 5, №3. – P. 189-196.
219. Torres-Ramírez, A. Pandemic influenza caused by A(H1N1) in pregnant women / A. Torres-Ramírez // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2010. – V. 78, №2. – P. 121-127.
220. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in Switzerland / P. Helbling, E. Altpeter, J. M. Egger et al. // *Swiss. Med. Wkly.* – 2014. – V. 144. – w14053.
221. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review / H. Nguyen, C. Pandolfini, P. Chiodini et al. // *BMC. Infect. Dis.* – 2014. – V. 14, №1. – P. 617.
222. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development / K. Lonroth, K. G. Castro, J. M. Chakaya et al. // *Lancet.* – 2010. – V. 375. – P. 1814-1829.
223. Tuberculosis deaths: are we measuring accurately? / M. Atif, S. A. Sulaiman, A.A. Shafie et al. // *J. Pharm. Policy Pract.* – 2014. – V. 7, № 1. – P. 16.
224. Tuberculosis in perinatal stage. A challenge to the binomial care mother-son. Report of two cases / R. Martínez-Verónica, L. López-Vargas, L. M. Avalos-Huizar et al. // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2014. – V. 82, №3. – P. 203-209.
225. Tuberculosis in pregnancy and puerperium / H. Bishara, O. Vinitsky, R. Satim et al. // *Harefuah.* – 2013. – V. 152, №7. – P. 381-384, 435.
226. Tuberculosis in pregnancy: a challenging differential diagnosis for inflammatory bowel disease / E. F. Santana, E. J. Araujo, F. F. Campanharo et al. // *Ceska Gynekol.* – 2014. – V. 79, №4. – P. 305-308.
227. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease / J. Sugarman, C. Colvin, A. C. Moran et al. // *Lancet Glob. Health.* – 2014. – V. 2, №12. – P. 710-716.

228. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes / C. H. Lin, C.J. Lin, Y. W. Kuo et al. // *BMC. Infect. Dis.* – 2014. – V. 14, №5.
229. Use of extracorporeal respiratory support during pregnancy: a case report and literature review / G. Grasselli, M. Bombino, N. Patroniti et al. // *ASAIO J.* – 2012. – V. 58, №3. – P. 281-284.
230. van Ierssel, S. H. Severe influenza A(H1N1)2009 infection: a single centre experience and review of the literature / S. H. van Ierssel, M. Leven, P. G. Jorens // *Acta Clin. Belg.* – 2012. – V. 67, №1. – P. 1-6.
231. Ventilator management for hypoxemic respiratory failure attributable to H1N1 novel swine origin influenza virus / C. D. Ramsey, D. Funk, R. R. Miller III, et al. // *Crit. Care Med.* – 2010. – V. 38, №4, (suppl). – P. 58-65.
232. Was 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Mild Among Pregnant Korean Women? / J. H. An, H. N. Kim, O. J. Choi et al. // *Chonnam. Med. J.* – 2013. – V. 49, №2. – P. 96-99.
233. Why healthcare workers are sick of TB / A. von Delft, A. Dramowski, C. Khosa et al. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2015. – V. 32. – P. 147-151.
234. Woo, T. M. 2009 H1N1 influenza pandemic / T. M. Woo // *J. Pediatr. Health Care*, 2010. – V. 24, №4. – P. 258-266.
235. Zumla, A. The neglected global burden of tuberculosis in pregnancy / A. Zumla, M. Bates, P. Mwaba // *Lancet Glob. Health*, 2014. – V. 2, №12. – P. 675-676.

**Рекомендательный протокол ведения и лечения респираторного дистресс
синдрома, развившегося на фоне тяжелой инфекционной легочной
патологии у беременных**

Курацию пациентки осуществляют совместно врачи акушер-гинеколог, врач пульмонолог, анестезиолог-реаниматолог. Больная при поступлении переводится в ОРИТ.

Целью терапии является:

Целью комплексной терапии является:

1. подготовка беременной к родоразрешению, включая коррекцию септического состояния
2. решение вопроса о сроках родоразрешения и возможности пролонгирования беременности
3. профилактика осложнений оперативного родоразрешения

Ведение и интенсивное лечение должно осуществляться на основании нижеследующих положений.

1. При поступлении проводится оценка общего состояния беременной, после чего больная переводится в отделение анестезиологии и реанимации, и ставится на учет в АРКЦ. Объем обследования и тактика ведения согласуется со специалистами бригады АРКЦ.
2. Больной начинают проводить непрерывный мониторинг за жизненно важными функциями (показатели гемодинамики – АД, ЧСС, ЦВД; показатели газообмена – SpO₂, ЧДД; показатели работы сердца – ЭКГ; проводят измерение температуры тела; учитывают почасовой диурез;)
3. Критерием тяжести ОРДС является значение оценки по шкале LIS (по J.F. Murray et al. 1988), более 2,5 баллов. В данном случае необходимо проведение экстренного родоразрешения в связи с высоким риском развития осложнений, в том числе летальных, так же ухудшается прогноз для плода.

4. Первично проводится катетеризация периферических вен, впоследствии проводится катетеризация центральных вен
5. Больной обеспечивают подачу увлажненного кислорода
6. Проводят оценку газообмена и решают вопрос о респираторной поддержке. Показаниями для перевода больной на ИВЛ является:
 - a. нарушения сознания и психики (сонливость, эйфория, возбуждение, галлюцинации);
 - b. тахипноэ более 40 в минуту, не исчезающее после снижения температуры;
 - c. снижение $SpO_2 < 80\%$ на фоне ингаляции кислорода;Каждый из перечисленных пунктов является относительным показанием к ИВЛ – необходим консилиум с решением вопроса о ИВЛ, сочетание признаков – абсолютное показание.
 - d. $P_a O_2 / F_i O_2 < 200$ мм.рт.ст. – абсолютное показание.
 - e. Критериями прекращения ИВЛ является:
 - i. положительная динамика по основному заболеванию.
 - ii. спонтанная дыхательная активность.
 - iii. достаточный мышечный тонус.
7. Обследование пациентки:
 - a. Развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов и т.д.
 - b. Развернутый гемостаз
 - c. Биохимический анализ крови (сахар, общий белок и белковые фракции, АЛТ, АСТ, с-реактивный белок, ЛДГ, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, билирубин, электролиты крови)
 - d. ЭКГ
 - e. Рентгенография грудной клетки
 - f. Определение газов крови
 - g. Общий анализ мочи
 - h. Анализ мочи по Зимницкому

- i. УЗИ исследование гениталий с проведением доплеровского исследования маточно-плацентарного-плодового кровотока
- j. КТГ
- k. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства
- l. Проведение экспресс-теста на грипп
- m. Взятие материала для проведение вирусологического исследования
- 8. Необходимо как можно раньше начать специфическую этиотропную терапию основного заболевания. Противовирусные средства назначаются без вирусологического подтверждения гриппа, и даже в случае отрицательного результата экспресс теста. Антибактериальными препаратами выбора для эффективного лечения тяжелых внебольничных пневмоний являются препараты группы карбопенемов. Для лечения специфических инфекций, назначается специфическая химиотерапия в зависимости от возбудителя заболевания. Чем раньше от момента поступления в стационар будет начата этиотропная терапия, тем лучше будет прогноз для беременной и плода.
- 9. Респираторную поддержку в виде «традиционной» ИВЛ или неинвазивной вентиляции легких целесообразно начинать при наличии в комплексе следующих клинико-лабораторных данных: акроцианоз, одышка > 30 дых/мин, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания при SpO_2 90%), при $FiO_2=0,4$ (кислородотерапия) на фоне стабильной гемодинамики. Респираторная поддержка должна проводиться в соответствии с концепцией «безопасной» (протективной) ИВЛ в сочетании с пром-позицией, но без использования маневра «открытия» легких до достижения удовлетворительной (SpO_2 90%, $PaO_2 > 60$ мм рт.ст.) или достаточной (SpO_2 95%, O_2 80 мм рт.ст.) оксигенации;
- 10. Коррекция изменений в системе гемостаза на основе индивидуализированного подбора гепаринов и СЗП.;
- 11. При септическом шоке проводить гемодинамическую поддержку на основе

инфузионной терапии (при необходимости и трансфузионной) в сочетании с вазоактивными и инотропными препаратами до достижения следующих целевых показателей гемодинамики: ЦВД= 12-15 мм рт.ст.(на фоне ИВЛ), АДср 65 мм рт.ст., диурез – 0,5 мл/кг/час, гематокрит – 30%);

12. Профилактика стресс-язв ЖКТ, нутритивная поддержка.
13. Общепринятая тактика ведения беременности и родов при вирусно-бактериальных поражениях легких не предполагает родоразрешения в разгар заболевания. Однако при гриппе А (H1N1) показаниями для прерывания беременности и досрочного родоразрешения у данной категории больных как правило являются не акушерские показания, а резко прогрессирующее нарастание тяжести основного заболевания. Использование концепции «безопасной» ИВЛ при пневмонии и ОРДС позволяло эффективно управлять газообменом у 80,±8,69% больных. При этом целесообразно использовать кинетическую терапию (прон-позицию) и не проводить маневр «открытия» легких.
14. Антикоагулянты показано использовать не менее чем 5 дневным курсом с возможным пролонгированием лечения в случае стойких нарушений свертывающей системы.

В случае наличия дефицита каких-либо компонентов свертывающей системы необходимо произвести трансфузию СЗП. Помимо этого трансфузию СЗП целесообразно провести перед оперативным родоразрешением. Объем трансфузии не менее 400 мл.

Объем, продолжительность и качественный состав терапии нарушений гемостаза должны быть согласованы с врачом гематологом.

15. Решение вопроса об акушерской тактике проводится консилиумом с учетом клиники основного заболевания, а так же состояния плода.

В случае развития спонтанной родовой деятельности предпочтительным является ведение родов через естественные родовые пути с адекватным обезболиванием.

Во втором периоде родов следует ограничить потуги с целью профилактики

дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности у роженицы. Больной проводят пудендальную анестезию в сочетании с эпизиотомией. Возможно применение вакуум-экстракции и акушерских щипцов.

16. Сразу после родоразрешения ребенок разобщается с матерью и передается для наблюдения в детское отделение.
17. В послеродовом периоде проводить утеротоническую терапию, учитывая высокий риск гипотонических кровотечений у данной категории больных.
18. Антианемическая терапия в послеродовом периоде по показаниям.
19. Снятие швов с передней брюшной стенки возможно проводить отсроченное – до 10-12 суток в связи с повышенным риском развития осложнений.