

На правах рукописи

Полстяной Алексей Михайлович

**ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С  
ТЯЖЕЛОЙ ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иркутск – 2018

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Цхай Виталий Борисович**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, доцент

**Грицан Галина Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

**Флоренсов Владимир Вадимович** - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков, заведующий.

**Крамарский Владимир Александрович** - доктор медицинских наук, доцент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» «Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Омск).

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, а/я 221.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева 16), и на сайте [www.health-family.ru](http://www.health-family.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года

2018 года

Учёный секретарь

диссертационного совета, д.б.н.

**Гребенкина Людмила Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### *Актуальность темы*

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, 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 повысить эффективность лечения 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 инфекционной 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 инфекционной 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 инфекционной 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 инфекционного генеза.

### ***Научная новизна***

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

По данным клинико-статистического анализа течения беременности, родов и перинатальных исходов у беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, развившимся на фоне острых инфекционных заболеваний легких, 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.

### ***Теоретическая и практическая значимость работы***

По результатам сравнительного анализа выжидательной акушерской тактики и экстренного оперативного родоразрешения у беременных, страдавших ОРДС на фоне острых инфекционных заболеваний легких,

доказана целесообразность и эффективность раннего родоразрешения. Установлено, что активная тактика ведения обусловила выживаемость беременных в 88,6% случаев, благоприятные перинатальные исходы – в 89,8% случаев.

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 (раннее 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 исследования в практику***

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета 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, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертационных исследований, 1 монография, 4 тезиса.

### ***Структура и объем диссертации***

Диссертация изложена на 115 страницах печатного текста и состоит из: введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 235 источника, из них в иностранной печати – 120. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 6 рисунками, имеется 1 приложение.

### ***Личный вклад автора***

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Автор искренне благодарен научному руководителю доктору медицинских наук, профессору В.Б. Цхай и научному консультанту доктору медицинских наук, доценту Г.В. Грицан за научно-

методическую помощь, ценные замечания и консультации в ходе выполнения работы.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На первом этапе исследования проведено изучение и анализ показателя материнской смертности за период 2009-2014 гг. на территории Красноярского края на основании данных медицинской документации и экспертных заключений случаев материнских смертей от инфекционных заболеваний дыхательной системы. Данный этап исследования включал изучение причин смерти умерших женщин, время обращения за медицинской помощью, объемы получаемой медицинской помощи, характер и частота развивавшихся осложнений, анализ перинатальной летальности.

На втором этапе проанализированы результаты лечения 79 беременных женщин с тяжелым РДС, вызванным инфекционными заболеваниями легких, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) КГБУЗ ККБ №1 в период 2009-2014 гг.

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

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

### **Методы исследования**

#### ***Инструментальные методы исследования***

В работе были изучены параметры 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 комплаинс ( $C_{lt,d}$ ). 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 ( $PaO_2/FiO_2$ ).

Для изучения состояния фетоплацентарного комплекса и контроля за состоянием плода в динамике использовали традиционные в акушерской практике инструментальные методы исследования: эхографию, доплерографию, кардиотокографию (КТГ).

### ***Лабораторные методы исследования***

В перечень обязательных 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).

Для изучения динамики сдвигов системы гемокоагуляции 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.

Дизайн исследования представлен на рисунке №1.

### *Дизайн исследования*



Рис. 1 – Дизайн исследования

### *Методы статистической обработки*

Статистическая обработка осуществлялась при применении пакета анализа SPSS Statistics 19.0 с помощью программ «Microsoft Office 2013». 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 –  $\min$ ,  $\sigma$ , коэффициент вариации –  $v$ ). Для качественных признаков – в виде абсолютных значений, процентных долей.

Достоверность межгрупповых различий оценивалась по критерию  $t$  (Стьюдента) и  $\chi^2$  (Автандилов Г.Г., 1990) или  $z$ -критерия. При этом различия считались достоверными при 95%-ом пороге вероятности ( $p < 0,05$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Материнская смертность (МС), связанная с острой легочной патологией, за период исследования 2009-2014 гг. составила 11,41% (9 случаев). В 2016 году в структуре материнской смертности ЭГЗ составили 75% (всего из 4 случаев МС – 3 случая от ЭГЗ): пневмония после ОРВИ – 2 случая.

Установлено, что в подавляющем большинстве случаев, беременные обращались за медицинской помощью на 3-5-й день заболевания, поэтому этиопатогенетическая антибактериальная или противовирусная терапия начиналась не ранее 3-4-го дня заболевания. 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 (Табл. 1).

**Таблица 1 - 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

Эмпирическая антибактериальная и противовирусная терапия (с учетом времени поступления в ОАР) начиналась только на 4-6-й день заболевания.

Для всех умерших (9 женщин) имело место позднее обращение за медицинской помощью и позднее начало респираторной поддержки и интенсивной терапии. Для улучшения оксигенации применяли достаточно «жесткие» параметры ИВЛ, что привело в шести наблюдениях к возникновению пневмоторакса, а причиной летального исхода являлась прогрессирующая гипоксемия, а в 3х случаях – рефрактерный септический шок.

Во всех случаях умершие родильницы были досрочно родоразрешены операцией кесарева сечения в среднем в сроке 31,1±2,2 недель беременности. Родоразрешение в этих случаях было поздним – на 5 и 7 сутки «разгара заболевания» при PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> меньше 100 мм.рт.ст на фоне респираторной поддержки. В одном случае, на фоне клинической картины заболевания легких, послеродовой период осложнился метроэндометритом (общая частота развития

метроэндометрита составила 37,5%) с последующим прогрессированием септического процесса и летальным исход от сочетания прогрессирования дыхательной недостаточности и сепсиса. Смерть двух пациенток наступила в связи с прогрессированием сердечно-легочной недостаточности и усугублением нарушений газообмена – обусловленными прогрессирующим поражением легочной ткани и утяжелением интоксикационного синдрома.

Все умершие пациентки успевали начать получать специфическую терапию, однако антибактериальные и противовирусные препараты не успевали оказать лечебного действия, так как у этих пациенток отмечалось имевшееся ранее массивное поражение легочной ткани с выраженными нарушениями газообмена. Следовательно, этиотропная терапия проводилась с запозданием и не успевала оказать достаточного терапевтического эффекта для сохранения жизни пациенток.

В группе умерших женщин тяжелым ОРДС и грубыми нарушениями газообмена перинатальная смертность зарегистрирована в 8 (14,29%) случаях.

Нами проведен анализ результатов лечения 79 беременных с тяжелым РДС, вызванным инфекционными заболеваниями легких, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ККБ №1. Средний возраст пациенток составил  $28,4 \pm 5,6$  лет (от 23 до 34 лет). Всем этим женщинам было проведено экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения, при этом средний сроке гестации составил  $33,1 \pm 5,2$  недель.

Ввиду тяжести состояния всем женщинам проводилась интенсивная терапия по следующим направлениям: 1) противовирусная терапия (по показаниям); 2) эмпирическая адекватная антимикробная терапия; 3) гемодинамическая поддержка (инфузионная терапия, при необходимости и трансфузионная) в сочетании с вазоактивными и инотропными препаратами.

При оценке показателей белой крови у беременных с тяжелым РДС установлено, что в первые сутки в 100% случаев зарегистрирована статистически значимая лейкопения со средним значением уровня лейкоцитов в периферической крови  $6,8 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ . Подобная картина, по-видимому, связана с

иммунносупрессией на фоне тяжести состояния. К 7 – 10-м суткам картина крови менялась в сторону нейтрофильного лейкоцитоза (среднее число лейкоцитов –  $9,3\pm 0,1\times 10^9/\text{л}$ , число нейтрофилов –  $77,1\pm 0,5\%$ ), что соответствует нормализации неспецифического иммунного ответа на инфекционный агент, и подтверждает эффективность проводимого лечения.

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 во всех случаях на первом этапе исследования (1-е сутки), составляя в среднем  $40,2\pm 6,1$  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.) 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) 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 суток, от минимальных цифр на первом этапе ( $74,92\pm 36,9$  мм вод. ст.) до своего максимального значения к 5-7 суткам ( $102,92\pm 21,50$  и  $102,43\pm 22,48$  мм вод. ст. – соответственно).

Выше указанные изменения параметров гемодинамики в течение первых трех суток интенсивной терапии достигались за счет проведения инфузионной терапии в среднем объеме, равном  $1151,9\pm 331,35$  мл,  $1137,14\pm 334,32$ ,  $1233,33\pm 469,72$  мл – соответственно этапам лечения. 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%. 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.

На фоне гемоконцентрации в первые сутки у всех пациенток показатель уровня гемоглобина в периферической крови составлял –  $100,2 \pm 1,4$  г/л, и был относительно выше, чем в последующие дни интенсивного лечения. Проведение инфузионной поддержки привело к некоторому снижению гемоглобина на вторые-третьи сутки исследования, при этом данный параметр составлял  $92,3 \pm 1,4$  г/л и  $93,9 \pm 1,2$  г/л соответственно. К 7-10 дню уровень гемоглобина восстанавливался до исходных цифр.

Анализ биохимических параметров крови у беременных с тяжелым РДС, вызванным тяжелыми формами инфекционных заболеваний легких, показал, что в первые сутки заболевания у всех беременных отмечалась гипопроотеинемия. Показатель уровня общего белка в среднем был равен  $49,6 \pm 0,4$  г/л. На фоне проводимой инфузионной терапии растворами альбумина к 7-10 дню исследования удалось повысить уровень данного параметра на 9,1% (до  $54,1 \pm 0,5$  г/л). К 5-7 суткам необходимость введения альбумина сохранялась только у трех больных. В этот же период времени (1-е сутки) наблюдался и максимально низкий уровень альбумина крови –  $27,6 \pm 0,3$  г/л, при нормативном уровне у женщин от 35 до 50 г/л. Даже к 7-10 дню этот показатель не достигал нижней границы нормы, составляя в среднем  $31,2 \pm 0,3$  г/л.

Перед началом проведения респираторной поддержки тяжесть острого повреждения легких определялась по шкале LIS, данный параметр в среднем составлял  $2,7 \pm 0,05$  балла.

В результате динамической оценки параметров газообмена у беременных женщин с тяжелым респираторным дистресс синдромом, вызванном инфекционной патологией органов дыхания, выявлено, что объем дыхания ( $V_t$ , мл) у женщин группы исследования был минимален в 1-е сутки и составлял в

среднем  $625,9 \pm 4,9$  мл с постепенным увеличением к 5-10 суткам – в среднем  $641,2 \pm 6,03$  мл и  $640,8 \pm 5,9$  мл соответственно, что достоверно различалось с величиной данного параметра в первые сутки.

После перевода больных 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 комплаинс ( $Cl_{t,d}$ ) –  $30,8 \pm 1,4$  мл/см вод.ст., что характерно для ОРДС II и III стадии.

**Таблица 2 - 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
	1	2	3	4	5
$V_t$ , мл	$625,9 \pm 4,9$ p <sub>1-2,1-3,1-5</sub>	$637,4 \pm 6,3$	$641,2 \pm 6,03$ P <sub>3-5</sub>	$629,7 \pm 5,6$	$640,8 \pm 5,9$
F, дых/мин	$14,1 \pm 0,2$ p <sub>1-2,1-4,1-5</sub>	$12,9 \pm 0,2$ p <sub>2-3</sub>	$14,6 \pm 0,3$	$15,5 \pm 0,4$	$15,9 \pm 0,4$
PIP, см вод.ст.	$25,6 \pm 0,4$ p <sub>1-3,1-4,1-5</sub>	$25,4 \pm 0,7$	$23,8 \pm 0,7$ p <sub>3-4</sub>	$20,6 \pm 0,5$	$19,4 \pm 0,6$
PEEP, см вод.ст.	$10,9 \pm 0,2$ p <sub>1-3,1-4,1-5</sub>	$9,8 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,3$ p <sub>4-5</sub>	$5,9 \pm 0,3$
$Cl_{t,d}$ мл/см вод.ст.	$30,8 \pm 1,35$ p <sub>1-3,1-4,1-5</sub>	$34,8 \pm 1,6$ p <sub>2-3</sub>	$42,3 \pm 1,7$ p <sub>3-4</sub>	$49,7 \pm 2,3$	$55,2 \pm 2,1$
$FiO_2$ , 0,21-1,0	$0,71 \pm 0,04$ p <sub>1-3,1-4,1-5</sub>	$0,63 \pm 0,03$ p <sub>2-3</sub>	$0,49 \pm 0,03$ p <sub>3-4</sub>	-	$0,36 \pm 0,06$
SpO <sub>2</sub> , %	$94,1 \pm 0,5$ p <sub>1-3,1-4,1-5</sub>	$95,5 \pm 0,4$	$96,5 \pm 0,4$ p <sub>3-4</sub>	$97,9 \pm 0,3$	$98,6 \pm 0,3$
$PaO_2$ , мм рт.ст.	$81,2 \pm 3,6$ p <sub>1-3,1-4,1-5</sub>	$92,2 \pm 4,2$ p <sub>2-3</sub>	$103,9 \pm 11,4$ p <sub>3-4</sub>	$96,2 \pm 1,5$	$90,7 \pm 1,1$
$PaCO_2$ , мм рт.ст.	$35,8 \pm 2,7$	$34,6 \pm 2,7$	$33,4 \pm 1,4$	$35,0 \pm 1,8$	$32,3 \pm 2,3$
pH, ед	$7,30 \pm 0,02$ p <sub>1-2,1-3,1-4,1-5</sub>	$7,42 \pm 0,01$	$7,41 \pm 0,02$	$7,42 \pm 0,01$	$7,43 \pm 0,01$
$AaDO_2$ , мм рт.ст.	$374,1 \pm 21,2$ p <sub>1-2, p<sub>1-3,1-4,1-5</sub></sub>	$276,4 \pm 18,6$	$231,6 \pm 16,3$ p <sub>3-4</sub>	$175,2 \pm 16,9$	$136,6 \pm 14,7$



PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	150,1±18,5 p <sub>1-3,1-4,1-5</sub>	184,7±11,5 p <sub>2-3</sub>	223,5±12,6 p <sub>3-4</sub>	298,1±15,6	335,5±14,6
Qs/Qt, %	39,8±2,2 p <sub>1-3,1-4,1-5</sub>	34,6±2,4 p <sub>2-3</sub>	20,3±3,1	13,2±1,9	9,2±5,3

*Примечание* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$

При проведении ИВЛ сдвиги газообмена претерпевали следующие изменения: в течение первых трех суток AaDO<sub>2</sub> уменьшался лишь на 26,3%, а к 5-м суткам – на 38,3% ( $p < 0,05$ ). К 7-м суткам интенсивной терапии уровень AaDO<sub>2</sub> составлял в среднем 175,2 мм рт. ст., а к 10-м суткам снижался до 136,6±14,7 мм рт. ст. Респираторный индекс (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) к 5-м суткам возрастал до 223,5±12,6 мм рт. ст., что на 32,8% было выше исходного уровня, и только к 10-м суткам он был выше 300 мм рт. ст. Длительность проведения респираторной поддержки в среднем составила 12,3±0,9 суток.

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

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

В процессе интенсивной терапии число тромбоцитов у обследованных больных постепенно возрастало, а их значимое увеличение (на 22,4%) отмечено уже на 5-е сутки лечения, а на 7-10-е сутки исследования их средний уровень был равен  $215,7 \pm 2,8 \times 10^9/\text{л}$ . Агрегационная способность по АДФ (в сравнении с контролем) была высокой ( $p < 0,05$ ). Уровень Антитромбина III максимально снижался на 2-е сутки лечения – в среднем до  $73,7 \pm 2,3\%$ , а к 10-м суткам статистически значимо ( $p < 0,05$ ) возрастал – до  $92,2 \pm 1,7\%$ .

В дальнейшем (3-е сутки) АЧТВ удлинялось на 12,6% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с первыми сутками исследования, а затем значимой динамики не отмечалось.

**Таблица 3 - Динамика изменений в системе гемостаза у беременных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом,  $M \pm m, n=79$**

Параметры	Этапы исследования, $n=79$				
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки	7-10 сутки
АЧТВ, сек	$31,4 \pm 0,2$ $p_{1-2,1-3,1-4}$	$38,2 \pm 0,2$	$38,6 \pm 0,9$	$36,7 \pm 0,8$ $p_{4-5}$	$34,8 \pm 0,5$
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%	$17,4 \pm 0,2$ $p_{1-3,1-4,1-5}$	$16,5 \pm 0,4$ $p_{2-3}$	$14,4 \pm 0,2$	$14,4 \pm 0,2$ $p_{4-5}$	$11,7 \pm 0,5$
ПТИ, %	$84,4 \pm 2,5$ $p_{1-5}$	$84,1 \pm 2,2$	$85,2 \pm 1,7$	$89,5 \pm 1,4$	$90,2 \pm 1,3$
ФГ, г/л	$2,7 \pm 0,1$ $p_{1-3,1-4,1-5}$	$2,8 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$167,5 \pm 7,3$ $p_{1-4,1-5}$	$170,3 \pm 7,6$	$175,9 \pm 4,4$ $p_{3-4}$	$198,8 \pm 3,2$ $p_{4-5}$	$215,7 \pm 2,8$
АТ III, %	$84,8 \pm 4,1$ $p_{1-2}$	$73,7 \pm 2,3$	$76,6 \pm 1,08$	$82 \pm 3,6$	$92,2 \pm 1,7$
Агрегация АДФ, сек	$21,2 \pm 0,2$ $p_{1-3,1-4,1-5}$	$21,5 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,5$ $p_{3-4}$	$25 \pm 0,5$ $p_{4-5}$	$22,7 \pm 0,1$

Агрегация АДФ (контроль), сек	с	27,5±0,5*	26,5±0,4*	27,6±0,1*	28,2±0,1*	28,5±0,2*
-------------------------------	---	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

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

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 ( $p < 0,05$ ). 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  $11,7 \pm 0,5$  мг%, но все же был почти в 2 раза выше нормативных значений (4-6 мг%).

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), Адср  $\geq 65$  мм рт. ст., диурез – 0,5 мл/кг/час, гематокрит – 30%, оказались оптимальными и соотносятся с общепризнанными целевыми показателями. При этом оказалось целесообразным использование сочетания инфузионной терапии, с учетом сократительной способности миокарда, (при необходимости и трансфузионной) с кардиотоническими дозами (6,0 – 15,0 мкг/кг/мин) допамина.

Общепринятая тактика ведения беременности и родов при вирусно-бактериальных поражениях легких не предполагает родоразрешения в разгар заболевания. В тоже время, при гриппе А (H1N1) показаниями для прерывания беременности и досрочного родоразрешения у данной категории больных являлись 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 мы установили, что целесообразно использовать кинетическую терапию (прон-позицию) и не проводить маневр «открытия» легких.

Все беременные, вошедшие в наше исследование, были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Выбор подобной тактики объясняется 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 интраоперационных осложнений была относительно высокой, у 4 (7,14%) пациенток операция осложнилась гипотоническим кровотечением, вследствие чего потребовалось переливание компонентов крови (Табл. 4).

**Таблица 4 - Структура акушерских осложнений и исходы беременности у беременных с тяжелым респираторным дистресс синдромом,  $M \pm m, n=79$**

Частота акушерских осложнений	56 (70,88%)
<i><b>Структура акушерских осложнений <math>n=56</math></b></i>	
ПОНРП	2 (3,61%)
Преждевременные роды	12 (21,43%)
Метроэндометрит	21 (37,5%)
Гипотоническое кровотечение	4 (7,14%)
<i><b>Неблагоприятные исходы беременности</b></i>	
Перинатальная смертность	8 (10,12%)
Материнская летальность	9 (11,39%)

Решенные нами в ходе проведенного исследования вопросы акушерской тактики и интенсивной терапии беременных с ОРДС, развившимся на фоне инфекционной патологии легких, позволило снизить число случаев материнских и перинатальных потерь в Красноярском крае, а также снизить частоту развития тяжелых акушерских и перинатальных осложнений у данной категории беременных женщин.

## **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 торакопультмонального комплайенса, 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 торакопультмонального комплайенса, 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 SpO<sub>2</sub> (80% и ниже), Pa O<sub>2</sub>/Fi O<sub>2</sub> – 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 (SpO<sub>2</sub> > 90%, Pa O<sub>2</sub>/Fi O<sub>2</sub> 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 работ, опубликованных по теме диссертации**

##### **Публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:**

1. Анализ эффективности акушерской тактики, интенсивной терапии и тяжести состояния при осложненных формах гриппа А (H1N1) у беременных. / Грицан А.И., Грицан Г.В., Цхай В.Б., **Полстяной А.М.**, Сивков Е.Н., Полстяная Г.Н. // Сибирское медицинское обозрение. - 2013.-№3.- С.79-86.
2. Анализ результатов ведения и интенсивного лечения беременных с тяжелыми формами туберкулеза. / **Полстяной А.М.**, Цхай В.Б., Грицан Г.В., Грицан А.И., Полстяная Г.Н. // Акушерство, гинекология и репродукция - 2015. - №1.- С.38-43.
3. Особенности параметров гемодинамики, газообмена и гемостаза в процессе интенсивного лечения беременных с тяжелыми формами туберкулеза

(Электронный ресурс). / **Полстяной А.М.**, Цхай В.Б., Грицан Г.В., Грицан А.И., Полстяная Г.Н. // Медицина и образование в Сибири - 2014 - №6 - 8с.- Новосибирск, [Http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?)- 2015

#### **Работы, опубликованные в прочих изданиях:**

4. Анализ респираторной поддержки у беременных с тяжелыми формами туберкулеза. / Грицан Г.В., Цхай В.Б., **Полстяной А.М.**, Полстяная Г.Н. // Сборник тезисов VIII образовательного конгресса Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии.- Москва, 2015.- С.9-11.
5. Результаты интенсивного лечения беременных с тяжелыми формами туберкулеза. / Цхай В.Б., **Полстяной А.М.**, Грицан Г.В., Полстяная Г.Н. // Труды XI краевой научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и неонатологов «Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии».- Красноярск, 2015.- С.132-137.
6. Анализ результатов лечения и родоразрешения беременных с тяжелыми формами туберкулеза. / **Полстяной А.М.**, Цхай В.Б., Грицан Г.В., Грицан А.И., Полстяная Г.Н. // Современные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности: Сб. матер. IV Российско-германского конгресса по акушерству и гинекологии.- Калининград, Изд-во БФУ им И. Канта.- 2014.- С.120-124.
7. Анализ респираторной поддержки беременных с тяжелым ОРДС на фоне инфекционных заболеваний дыхательной системы. / **Полстяной А.М.**, Цхай В.Б., Грицан Г.В., Грицан А.И.. // Забайкальский медицинский журнал. - 2017.-№1.- С.53-55.

#### **Монография**

8. Особенности анестезии и интенсивной терапии критических состояний в акушерстве и гинекологии / Грицан А. И., Грицан Г. В., Колесниченко А. П., Шмаков А. Н., Сивков Е. Н., **Полстяной А. М.**; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : Электробыттехника, 2013.-382 с.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

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

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ОРДС (ARDS) – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФТ – ортофенантролиновый тест

ПТИ – протромбиновый индекс

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

СЗП – свежезамороженная плазма

ЦВД – центральное венозное давление

ЧСС – число сердечных сокращений

АаDO<sub>2</sub> – альвеолярно-артериальный градиент по кислороду

Cl<sub>t,d</sub> – динамический легочно-торакальный комплайнс

FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси

PaCO<sub>2</sub> – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

PaO<sub>2</sub> – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – респираторный индекс

PEEP – положительное давление конца выдоха

PetCO<sub>2</sub> - конечно-экспираторная концентрация CO<sub>2</sub>

PIP – пиковое давление вдоха

SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода

V<sub>t</sub> – дыхательный объем