

у больного с хронической ишемической болезнью сердца // *Болезни сердца и сосудов*. — 2009. — № 3. — С. 55-60.

5. Bonnemeier H., Shcafer U. Low Doses of Intracoronary Enalaprilat Suppress Reperfusion-Associated Ventricular Arrhythmias after Primary Percutaneous Coronary Interventions for Acute Myocardial Infarction // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2007. — Vol. 30, № 1. — P. 160-165.

6. Gorenek B. Management of Cardiac Arrhythmias in Post-PCI Patients. — *Emerging Pathologies in Cardiology*. — Milan, Italy, 2005. — Part 4. — P. 231-239.

7. Henriques J.P., Gheeraert P.J., Ottervanger J.P. et al. Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction before and during primary PCI // *Int. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 105, № 3. — P. 262-266.

8. Huang J.L., Ting C.T., Chen Y.T. et al. Mechanisms of ventricular fibrillation during coronary angioplasty: increased incidence for the small orifice caliber of the right coronary artery // *Int. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 82, № 3. — P. 221–228.

9. Kearns J.B., Murnaghan M.F. Ventricular fibrillation during hypothermia // *J. Physiol.* — 1969. — Vol. 203, № 1. — P. 51-53.

10. Lee Y.M., Peng Y.Y., Ding Y.A. et al. Losartan attenuates myocardial ischemia-induced ventricular arrhythmias and reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 8. — P. 852-858.

11. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease // *Circulation*. — 1971. — Vol. 44. — P. 130-142.

12. Majidi M., Kosinski A.S., Al-Khatib S.M. et al. Reperfusion ventricular arrhythmia «bursts» in TIMI 3 flow

restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction: a more precise definition of reperfusion arrhythmias // *Europace*. — 2008. — Vol. 10, № 8. — P. 988-997.

13. Mehta R.H., Harjai K.J., Grines L. et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43, № 10. — P. 1765-1772.

14. Mehta R.H., Starr A., Lopes R. et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention // *JAMA*. — 2009. — Vol. 301, № 17. — P. 1779-1789.

15. Zhou T., Zhou S.H., Liu J.N. et al. Prevalence and risk factors of peri-procedure electrical storm in acute myocardial infarction patients underwent emergency percutaneous coronary intervention // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. — 2010. — Vol. 38, № 4. — P. 337-341.

Сведения об авторах

Нестерова Евгения Алексеевна — аспирант ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН; e-mail: doc.ev-a@mail.ru.

Гоголашвили Николай Гамлетович — г. м. н., руководитель отделения сердечно-сосудистой системы ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики ИПО КрасГМУ; e-mail: gng1963@mail.ru.

Протопопов Алексей Владимирович — г. м. н., проф. кафедры лучевой диагностики ИПО КрасГМУ; e-mail: protopopov@legis.krsn.ru.

Новгородцева Наталья Яковлевна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой системы ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН; тел. 8(3912) 2568114.

© ГРИЦАН А. И., ГРИЦАН Г. В., ЦХАЙ В. Б., ПОЛСТЯНОЙ А. М., СИВКОВ Е. Н., ПОЛСТЯНАЯ Г. Н.

УДК 618.2:616.921.5-06-08

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ, ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ГРИППА А (H1N1) У БЕРЕМЕННЫХ

А. И. Грицан ^{1,2}, Г. В. Грицан ¹, В. Б. Цхай ¹, А. М. Полстяной ³, Е. Н. Сивков ¹, Г. Н. Полстяная ¹

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения, ректор — д.м.н., проф. — И. П. Артюхов; ² КГБУЗ Красноярская краевая клиническая больница, гл. врач — Е. Е. Корчагин; ³ ФГБУЗ Сибирский клинический центр ФМБА России, гл. врач — Б. В. Баранкин.

Резюме. Представлен ретроспективный анализ 21 клинического случая тяжелого течения вирусного гриппа А (H1N1) у беременных и родильниц Красноярского края. Возраст беременных $27,1 \pm 0,6$ лет, средний срок гестации $28,3 \pm 1,1$. Все беременные поступали в отделение анестезиологии и реанимации в среднем на $4,6 \pm 1,1$ сутки от начала заболевания. Анализ особенностей клинического течения тяжелых форм гриппа у беременных, вызванных вирусом H1N1, позволил выделить следующие варианты: вирусно-бактериальная пневмония без острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) — 23,0% случаев; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС — 57,1% случаев; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС и септическим шоком — 19,0% случаев. Длительность проведения респираторной поддержки составила в среднем $12,3 \pm 0,9$ суток, пребывания в отделении анестезиологии и реанимации (ОАР) — $16,5 \pm 1,1$ суток. Показано, что комплексная интенсивная терапия, своевременное родоразрешение позволило обеспечить выживание 85,7% беременных и родильниц с тяжелыми, осложненными формами гриппа А (H1N1).

Ключевые слова: беременность, вирусно-бактериальная пневмония, синдром острого повреждения легких, гемостаз, вирус гриппа А (H1N1).

Беременные, страдающие тяжелыми формами гриппа, входят в группу высокого риска по развитию различных осложнений беременности и родов, а также у таких пациенток чаще отмечаются неблагоприятные перинатальные исходы. Существует пять основных типов респираторных осложнений гриппа А (H1N1): вирусный пневмонит, обострение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, обострение других хронических заболеваний (например, тяжелой сердечной недостаточности), вторичная бактериальная пневмония; а также бронхолит в педиатрической популяции [1, 2, 7, 10, 15]. Ряд авторов отмечает, что у большинства беременных женщин страдающих тяжелыми формами гриппа А (H1N1) развивается вирусный пневмонит. Клинически это проявляется прогрессирующей гипоксией, на рентгенограммах легких выявляются двусторонние инфильтраты, что подтверждает присоединение бактериальной инфекции. Также могут наблюдаться множественные округлые области инфильтрации и небольшой плевральный выпот. В этих случаях требуется перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с использованием в некоторых случаях «жестких параметров вентиляции». [3, 5, 7, 12, 15,].

В основном публикации, касающиеся лечения гриппа А (H1N1) у беременных, посвящены именно респираторной поддержке и специфической противовирусной терапии [12, 13, 14, 15], а подходы к комплексной интенсивной терапии отражены лишь в информационном письме Министерства здравоохранения и социального развития РФ и методических рекомендациях некоторых субъектов РФ (например, Тюменская область, г. Москва, г. Санкт-Петербург).

В период эпидемии гриппа 2009, 2010, 2011 гг. силами акушерского реанимационно-консультативного центра и санитарной авиации Красноярского края беременные заболевшие гриппом А (H1N1), относящиеся к группе высокого риска по акушерским осложнениям, неблагоприятным перинатальным исходам, и осложнениям течения гриппа немедленно эвакуировались в специализированные отделения клинических учреждений здравоохранения расположенных в краевом центре; в том числе тяжелые формы в отделение реанимации и интенсивной терапии Красноярской краевой клинической больницы и родильный дом №1 г. Красноярска.

Цель исследования: оценка результатов интенсивной терапии, анализа тяжести состояния и акушерской тактики, у беременных женщин с тяжелыми, осложненными формами гриппа, вызванного вирусом А (H1N1).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный и проспективный анализ оценки тяжести состояния, результатов интенсивной терапии и акушерской тактики, в условиях отделения анестезиологии-реанимации у 21 беременной женщины с тяжелыми формами гриппа, вызванного вирусом А (H1N1). Срок гестации составлял, в среднем, $28,3 \pm 1,1$ недель. Средний возраст пациенток составил $27,1 \pm 0,6$ лет.

Тяжелые формы гриппа, вызванного вирусом А (H1N1), в нашем исследовании, сопровождались двусторонней вирусно-бактериальной пневмонией.

Тяжелые формы гриппа А (H1N1) были представлены следующими клиническими вариантами: вирусно-

бактериальная пневмония без ОРДС – 1 группа ($n = 5$); вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС – 2 группа ($n = 12$); вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС и септическим шоком – 3 группа ($n = 4$) (таб. 1).

Интенсивная терапия проводилась по следующим направлениям: 1) противовирусная терапия (осельтамивир по 75 мг 2 раза в сутки или по 150 мг 2 раза в сутки); 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).

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась в 19 (90,5%) случаях, а в двух (9,5%) наблюдениях использовалась неинвазивная вентиляция легких. Респираторная поддержка проводилась согласно концепции «безопасной» ИВЛ под динамическим контролем параметров биомеханики дыхания и газового анализа крови [8]. Для проведения ИВЛ использовались респираторы: «Newport Breeze E 360» (Berner Ross Medical, США), «Servo Ventilator 300 A» (Siemens, Швеция).

Динамическая оценка механических свойств легких проводилась на основании следующих параметров: дыхательный объем (Vt), пиковое давление вдоха (PIP), положительное давление конца выдоха (PEEP), динамический легочно-торакальный комплайнс (Clt,d).

Динамическая оценка газообмена проводилась путем постоянного мониторинга FiO_2 , SaO_2 и PetCO_2 с помощью многофункциональных мониторов (Viridia M4 Agilent Technologies, США) и по данным газового анализа (газоанализатор ABL 700, Radiometer, Дания), с регистрацией данных в карте ИВЛ, и последующим расчетом некоторых 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), степень внутрилегочного шунтирования крови (Qs/Qt), респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Механические свойства легких и газообмена исследовали при начале респираторной поддержки, на 1-е, 3-и, 5-е, 7 и 10-е сутки ее проведения.

Диагностика и оценка тяжести синдрома острого повреждения легких проводились по шкале Lung Injury Score [13].

Изучение динамики сдвигов системы гемостаза осуществлялось на основании следующих тестов: 1) количество тромбоцитов фазово-контрастным методом; 2) агрегация тромбоцитов с АДФ на стекле; 3) определение фибриногена по Р.А. Рутберг; 4) тромбиновое время; 5) протромбиновый индекс; 6) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); 7) ортофенонтролиновый тест (ОФТ); 8) определение активности антитромбина III. Оценка гемостаза проводилась на следующих этапах: 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-10-е сутки интенсивной терапии.

Также проводилась динамическая оценка развернутого анализа крови, биохимических показателей.

Описательные статистики для количественных параметрических признаков представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Качественные признаки представлены абсолютными значениями, процентными долями и стандартными ошибками долей.

Оценка нулевой гипотезы осуществлялась с помощью критериев для множественных и попарных сравнений, в связанных и независимых группах наблюдения исходя из вида распределения учетных признаков. Проверка нормальности распределения количественных переменных проводилась по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных признаков в связанных группах использовался критерий Вилкоксона.

Уровень отвержения нулевой гипотезы принимался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По срокам беременности исследуемая группа пациентов распределилась следующим образом: до 12 недель — 2 ($9,5 \pm 6,4\%$); от 13 до 22 недель — 3 ($14,3 \pm 7,6\%$); от 23 до 32 недель — 7 ($33,3 \pm 10,3\%$); от 33 до 38 недель — 9 ($42,9 \pm 10,8\%$) случаев заболевания тяжелым гриппом А (H1N1). Таким образом, среди наблюдаемых женщин преобладали беременные в III триместре беременности.

У пациенток 1-й группы течение беременности осложнилось замершей беременностью в сроке до 12 недель в одном случае, в двух случаях самопроизвольным выкидышем до 20 недель, в одном случае отмечались преждевременные роды в 34 недели и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 36 недель, что послужило показанием к экстренному родоразрешению путем операции кесарево сечение, так же в одном случае. Летальных исходов в данной группе не было.

Во 2-й группе преобладали женщины во второй половине беременности. Из них, девять беременных были досрочно родоразрешены путем операции кесарево сечение по причине нарастания дыхательной недостаточности, гипоксемии. Из них, в 2-х случаях ранний послеоперационный период осложнился гипотоническим кровотечением. У одной пациентки после абдоминального родоразрешения послеоперационный период осложнился метроэндометритом с несостоятельностью швов на матке, что потребовало проведения на 11-е сутки операции: релапаротомия, экстирпация матки. У двух пациенток произошел самопроизвольный выкидыш в 16 и 19 недель беременности. В 1-м случае, на фоне клинической картины заболевания, срочные роды в 39 недель, послеродовый период осложнился метроэндометритом. На пятые сутки после родов была произведена экстирпация матки, а на вторые сутки после операции наступил летальный исход. В данной группе летальный исход имел место в двух случаях.

Причиной смерти стало прогрессирование дыхательной недостаточности на фоне основного заболевания несмотря на родоразрешение и респираторную поддержку.

Все беременные 3-й группы в силу тяжести состояния были досрочно родоразрешены путем операции кесарево сечение. Летальный исход отмечался в одном случае.

В целом, $66,6 \pm 10,3\%$ (14) случаев, при сроке гестации более 28 недель, беременные были досрочно родоразрешены операцией кесарево сечение. Самопроизвольный выкидыш произошел в четырех случаях ($19,1 \pm 8,6\%$), в одном случае замершая беременность ($4,8 \pm 4,6\%$). В одном случае ($4,8 \pm 4,6\%$) на фоне заболевания имели место преждевременные самостоятельные роды в 34 недели. В 1-м случае ($4,8 \pm 4,6\%$) срочные роды в 39 недель, в данном случае на пятые сутки послеродового периода развился метроэндометрит, была произведена экстирпация матки. В раннем послеродовом периоде в 2-х ($9,5 \pm 6,4\%$) случаях отмечалось гипотоническое кровотечение, а у одной пациентки после абдоминального родоразрешения наблюдался метроэндометрит, несостоятельность швов на матке, что потребовало проведения на 11-е сутки операции: релапаротомия, экстирпация матки.

В ходе анализа установлено, что в подавляющем большинстве случаев, беременные обращались за медицинской помощью на 3-5-й день заболевания, поэтому, противовирусная терапия начиналась не ранее 3-4-го дня заболевания. 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.

Эмпирическая антибактериальная терапия (с учетом времени поступления в ОАР) начиналась на 4-6-й день заболевания. В $76,2 \pm 9,3\%$ случаев назначались карбопены (тиенам или меронем до 4-х граммов в сутки); в $33,3 \pm 10,3\%$ макролиды в комбинации с карбопенами, в $57,1 \pm 10,8\%$ — комбинация цефалоспоринов с аминокликозидами 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.

Таблица 1

Распределение беременных с тяжелыми формами гриппа А (H1N1) с учетом срока гестации, $M \pm m$

Группа		Количество больных	Количество больных и сроки гестации
1.	Вирусно-бактериальная пневмония без острого респираторного дистресс-синдрома	5 ($23,0 \pm 9,3\%$)	2 – I триместр ($9,5 \pm 5,4\%$) 1 – II триместр ($4,8 \pm 4,6\%$) 2 – III триместр ($9,5 \pm 5,4\%$)
2.	Вирусно-бактериальная пневмония с острым респираторным дистресс-синдромом	12 ($57,1 \pm 10,8\%$)	7 – II триместр ($33,3 \pm 10,3\%$) 5 – III триместр ($23,8 \pm 9,3\%$)
3.	Вирусно-бактериальная пневмония+острый респираторный дистресс-синдром+септический шок	4 ($19,1 \pm 8,6\%$)	2 – II триместр ($9,5 \pm 6,4\%$) 2 – III триместр ($9,5 \pm 6,4\%$)
Всего:		21 (100,0%)	21(100,0%)

Этиотропная 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 не был 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 поддержания стабильной гемодинамики в $80,9 \pm 8,6\%$ случаев было достаточно инфузионной терапии на основе изотонических кристаллоидов в сочетании с введением гидроксипропилкрахмалов (ГЭК 200/0,5; ГЭК 130/0,4), соотношение которых варьировало от 2:1 до 3:1. Гемодинамическая поддержка у больных с септическим шоком обеспечивалась в сочетании с инфузионной терапией кардиотоническими дозами допамина ($6,0-15,0$ мкг/кг/мин с адреналином ($0,05-0,2$ мкг/кг/мин) или фенилэфрином ($50-150$ мкг/час)).

При уровне альбумина в крови ниже 28 г/л назначался альбумин, его наибольшая частота применения ($23,8 \pm 9,3\%$ случаев) в дозе $105,4 \pm 1,3$ мл имела место на 2-е сутки лечения. Тем не менее, умеренная гипопротеинемия сохранялась до 7-10 суток интенсивной терапии. При этом общий белок в сыворотке крови к 5-7 суткам лечения все же возрастал в среднем до $54,1 \pm 0,5$ г/л (при исходной величине $49,6 \pm 0,4$ г/л).

В 1-е сутки интенсивной терапии переливание эритроцитарной массы, при уровне гемоглобина менее 75 г/л, осуществлялось 7 ($33,3 \pm 10,3\%$) больным в среднем объеме $418 \pm 18,7$ мл; на вторые сутки — в $23,8 \pm 9,3\%$ случаев ($308 \pm 15,4$ мл); на третьи — лишь в $9,5 \pm 6,4\%$ ($430 \pm 12,7$ мл) наблюдений. На этом фоне, в 1-е сутки лечения, уровень гемоглобина в среднем равнялся $100,2 \pm 1,4$ г/л, на 3-и сутки — $93,9 \pm 1,2$ г/л, на 5-е сутки — $94,5 \pm 1,4$ г/л.

Существенных изменений в уровнях электролитов (K, Na), мочевины и креатинина и сахара в крови на этапах проведения инфузионно-трансфузионной терапии не обнаруживалось.

Перед началом проведения респираторной поддержки тяжесть острого повреждения легких по шкале LIS в среднем составляла $2,7 \pm 0,05$ балла. У 11 ($52,3 \pm 10,9\%$) больных после интубации трахеи из трахеобронхиального дерева санировалось умеренное количество пенистой розовой мокроты, что было

расценено как проявление некардиогенного отека легких.

После перевода на ИВЛ для поддержания $\text{PaO}_2 = 81,2 \pm 3,6$ мм рт.ст. требовались следующие параметры респираторной поддержки в режиме вентиляции по давлению (PC): $\text{PIP} = 25,6 \pm 0,4$ см вод.ст., $\text{PEEP} = 10,6 \pm 0,2$ см вод.ст., $F = 14,1 \pm 0,2$ дых/мин, $V_t = 625,9 \pm 4,9$ мл (табл. 2). При этом респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) в среднем равнялся $150,0 \pm 18,5$ мм рт.ст., $\text{AaDO}_2 = 374,1 \pm 21,1$ мм рт.ст., а динамический легочно-торакальный комплайнс (Cl_{td}) — $30,8 \pm 1,4$ мл/см вод.ст., что характерно для ОРДС II и III стадий.

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

При проведении ИВЛ сдвиги газообмена претерпевали следующие изменения: в течение первых трех суток AaDO_2 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 AaDO_2 составлял в среднем $175,2$ мм рт.ст., а на 10-е сутки снижался до $136,6 \pm 14,7$ мм рт.ст. Респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) к пятым суткам возрастал до $223,5 \pm 12,6$ 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.

Таблица 2

Динамика параметров механических свойств легких и газообмена у беременных и родильниц с тяжелыми формами гриппа А (H1N1), $M \pm m$

Параметры	Этапы исследования				
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
	1	2	3	4	5
V_t , мл	$625,9 \pm 4,9$	$637,4 \pm 6,3$	$641,2 \pm 6,03$	$629,7 \pm 5,6$	$640,8 \pm 5,9$
F , дых/мин	$14,1 \pm 0,2$ p1-2, p1-4, p1-5	$12,9 \pm 0,2$ p2-3	$14,6 \pm 0,3$	$15,5 \pm 0,4$	$15,9 \pm 0,4$
PIP , см вод. ст.	$25,6 \pm 0,4$ p1-3, p1-4, p1-5	$25,4 \pm 0,7$	$23,8 \pm 0,7$ p3-4	$20,6 \pm 0,5$	$19,4 \pm 0,6$
PEEP , см вод. ст.	$10,9 \pm 0,2$ p1-3, p1-4, p1-5	$9,8 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,3$ p4-5	$5,9 \pm 0,3$
Cl_{td} , мл/см вод. ст.	$30,8 \pm 1,35$ p1-3, p1-4, p1-5	$34,8 \pm 1,6$ p2-3	$42,3 \pm 1,7$ p3-4	$49,7 \pm 2,3$	$55,2 \pm 2,1$
FiO_2 , 0,21-1,0	$0,71 \pm 0,04$ p1-3, p1-4, p1-5	$0,63 \pm 0,03$ p2-3	$0,49 \pm 0,03$ p3-4		$0,36 \pm 0,06$
SpO_2 , %	$94,1 \pm 0,5$ p1-3, p1-4, p1-5	$95,5 \pm 0,4$	$96,5 \pm 0,4$ p3-4	$97,9 \pm 0,3$	$98,6 \pm 0,3$
PaO_2 , мм рт. ст.	$81,2 \pm 3,6$ p1-3, p1-4, p1-5	$92,2 \pm 4,2$ p2-3	$103,9 \pm 11,4$ p3-4	$96,2 \pm 1,5$	$90,7 \pm 1,1$
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	$7,30 \pm 0,02$ p1-2, p1-3, p1-4, p1-5	$7,42 \pm 0,01$	$7,41 \pm 0,02$	$7,42 \pm 0,01$	$7,43 \pm 0,01$
AaDO_2 , мм рт. ст.	$374,1 \pm 21,2$ p1-2, p1-3, p1-4, p1-5	$276,4 \pm 18,6$	$231,6 \pm 16,3$ p3-4	$175,2 \pm 16,9$	$136,6 \pm 14,7$
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт. ст.	$150,1 \pm 18,5$ p1-3, p1-4, p1-5	$184,7 \pm 11,5$ p2-3	$223,5 \pm 12,6$ p3-4	$298,1 \pm 15,6$	$335,5 \pm 14,6$
Q_s/Q_t , %	$39,8 \pm 2,2$ p1-3, p1-4, p1-5	$34,6 \pm 2,4$ p2-3	$20,3 \pm 3,1$	$13,2 \pm 1,9$	$9,2 \pm 5,3$

Примечание: p1-2, p1-3, p1-4, p1-5 — статистически значимые различия между 1, 2, 3, 4 и 5-м этапами исследования соответственно; p2-3 — статистически значимые различия между 2 и 3 этапами исследования; p3-4 — статистически значимые различия между 3 и 4 этапами исследования; p4-5 — статистически значимые различия между 4 и 5 этапами исследования; $p < 0,05$.

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

При проявлении бронхообструктивного синдрома, у 13 (61,9%) больных применялся дексаметазон в дозе от 0,5 до 1,5 мг/кг/сут) в течение 5-7 суток.

У 4-х больных ($19,1 \pm 8,6\%$) с септическим шоком использовался пентаглобин в течение 3-х суток.

На этапах интенсивной терапии имели место изменения в системе гемостаза. 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). Показатели антисвертывающей системы (АТ III) составили $84,8 \pm 4,1\%$, что соответствовало показателям нормы. На этом фоне наблюдалась достаточно высокая концентрация растворимых фибриномономерных 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. 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 $215,7 \pm 2,8 \times 10^9$ /л. На всех этапах исследования агрегационная способность по АДФ (в сравнении с контролем) была высокой ($p < 0,05$). Величина АТ III 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. 3).

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 $91,3 \pm 1,9\%$; 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. 3).

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%) (табл. 3).

Несмотря на преимущественно гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза, у 9 (42,8 $\pm$ 10,8%) больных в интраоперационном периоде или раннем послеоперационном периоде отмечалась кровоточивость из мест инъекций.

Коррекция изменений в системе гемостаза осуществлялась путем индивидуального подбора антикоагулянтной терапии и/или восполнения дефицита ряда факторов введением свежезамороженной плазмы (СЗП). С первых суток терапии $61,9 \pm 10,6\%$ больных получали фраксипарин

в дозе 0,3 — 0,6 мл. С третьих суток терапии у $38,1 \pm 10,6\%$ (8 наблюдений) больных проводилось титрование гепарина в дозе, равной $9,6 \pm 0,4$ тыс. ЕД/сут. Начиная с пятых суток, нефракционированный гепарин применялся только у двух ($9,5 \pm 6,4\%$) пациенток, а частота использования фраксипарина в дозе 0,3—0,6 мл возрастала и максимальная частота его применения (до $90,4 \pm 6,4\%$ случаев) имела место на 3-5-е сутки проведения антикоагулянтной терапии и продолжалась до перевода в профильное отделение.

При этом на 2-е сутки лечения СЗП применялась у $57,1 \pm 10,8\%$ пациенток в средней дозе $358,8 \pm 12,6$ мл, на 3-е сутки — в $33,3 \pm 10,3\%$ случаев в средней дозе $433,3 \pm 11,8$ мл, а начиная 5-х суток во введении СЗП нуждалось лишь $14,3 \pm 7,6\%$ больных. Следовательно, наибольшая частота применения СЗП имела место в первые трое суток проведения интенсивной терапии.

В двух ($9,5 \pm 6,4\%$) наблюдениях для улучшения оксигенации и уменьшения внесосудистой воды в легких проводилась продленная гемофильтрация длительностью от 16 до 28 часов. Однако в обоих случаях не было достигнуто существенного клинико-лабораторного улучшения. Поэтому, для профилактики и уменьшения интерстициальных отеков использовали методику «форсированного диуреза» на основе салуретиков в дозе от 10 до 20 мг/час.

Средняя длительность пребывания пациенток в ОАР составила $16,5 \pm 1,1$ суток, а средний койко-день лечения в стационаре — $29,5 \pm 2,3$ суток.

Летальный исход имел место в 3 случаях ($14,3 \pm 7,6\%$). Во всех случаях, к сожалению, имело место позднее обращение за медицинской помощью, а, соответственно и позднее начало респираторной поддержки и интенсивной

Таблица 3

Динамика изменений в системе гемостаза у беременных и родильниц с тяжелыми формами гриппа А (H1N1), $M \pm m$

Параметр	Этапы исследования				
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки	7-10 сутки
	1	2	3	4	5
АЧТВ, сек	$31,4 \pm 0,2$ p1-2, p1-3, p1-4	$38,2 \pm 0,2$	$38,6 \pm 0,9$	$36,7 \pm 0,8$ 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, p1-4, p1-5	$16,5 \pm 0,4$ 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, p1-4, p1-5	$2,8 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$
Тромбоциты, 10^9 /л	$167,5 \pm 7,3$ p1-4, p1-5	$170,3 \pm 7,6$	$175,9 \pm 4,4$ 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	$21,2 \pm 0,2$ p1-3, p1-4, p1-5	$21,5 \pm 0,3$	$24,5 \pm 0,5$ p3-4	$25 \pm 0,5$ p4-5	$22,7 \pm 0,1$
Агрегация с АДФ (контроль), сек	$27,5 \pm 0,5^*$	$26,5 \pm 0,4^*$	$27,6 \pm 0,1^*$	$28,2 \pm 0,1^*$	$28,5 \pm 0,2^*$

Примечание: p1-2, p1-3, p1-4, p1-5 — статистически значимые различия между 1, 2, 3, 4 и 5-м этапами исследования соответственно; p2-3 — статистически значимые различия между 2 и 3 этапами исследования; p3-4 — статистически значимые различия между 3 и 4 этапами исследования; p4-5 — статистически значимые различия между 4 и 5 этапами исследования; * — статистически значимые различия с контролем на соответствующем этапе исследования; $p < 0,05$.

терапии. Для улучшения оксигенации требовалось применение достаточно «жестких» параметров ИВЛ, что привело в двух наблюдениях к возникновению пневмоторакса, а причиной летального исхода являлась прогрессирующая гипоксемия и в 1-м случае рефрактерный септический шок. В двух случаях умершие родильницы были досрочно родоразрешены операцией кесарево сечение в 28 и 36 недель беременности соответственно. Причем, родоразрешение в этих случаях было поздним на 5 и 7 сутки «разгара заболевания» при $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 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 метроррагией. На пятые сутки после родов проведена экстирпация матки. На вторые сутки после операции наступил летальный исход от нарастания гипоксемии и нестабильной гемодинамики.

Анализ особенностей клинического течения тяжелых форм гриппа у беременных, вызванных вирусом H1N1, позволил выделить следующие варианты его проявлений: вирусно-бактериальная пневмония без ОРДС — $23,8 \pm 9,3\%$ случаев; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС — $57,1 \pm 10,8\%$ случаев; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС и септическим шоком — $19,1 \pm 8,6\%$ случаев.

Литературные данные [1,3,5,8,9,14] и наш собственный опыт показывают, что интенсивная терапия в условиях ОАР должна проводиться у всех беременных с гриппом А (H1N1) при наличии любого из следующих признаков, свидетельствующих о тяжелом течении заболевания: 1) одышка, либо во время физической нагрузки, либо в покое; 2) затрудненное дыхание; 3) синюшность кожных покровов ($\text{SpO}_2 \leq 90\%$); 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.

Следует согласиться с мнением ряда авторов [8,9,11,13], что этиотропная (противовирусная) терапия должна в ОАР начинаться незамедлительно; даже после 48 часов от начала заболевания и доза осельтамивира может быть увеличена до 150 мг 2 раза в сутки.

Важной частью лечения пневмоний у больных с осложненными формами гриппа А (H1N1) безусловно является выбор антибактериальной терапии, которая должна быть назначена в течение ближайших четырех часов.

Анализ результатов гемодинамической поддержки у пациенток с септическим шоком показал, что использование 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%, оказалось оптимальным. При этом целесообразно с учетом сократительной способности миокарда использовать сочетание инфузионной терапии (при необходимости и трансфузионной) с кардиотоническими дозами (6,0-15,0 мкг/кг/мин) допамина. При отсутствии эффекта от высоких (более 15,0 мкг/кг/мин) доз допамина параллельно целесообразно подключать титрование адреналина (0,05-0,2 мкг/кг/мин); и/или фенилэфрина (50-150 мкг/час)).

Использование концепции «безопасной» (протективной) ИВЛ, используемой у больных с острым повреждением

легких, для беременных и родильниц позволяло управлять газообменом и механическими свойствами легких. Результаты применения ряда методик респираторной поддержки, позволили нам выявить особенности применения их у пациенток с вирусно-бактериальными пневмониями и ОРДС на фоне тяжелых форм гриппа А (H1N1).

У четырех ($19,1 \pm 8,6\%$) пациенток возникала баротравма легких: в 3-х случаях — двусторонний пневмоторакс и в 1-м — односторонний. Использование маневра «открытия легких» (рекрутмент альвеол) у двух больных не приводило к значимому улучшению оксигенации, а в 1-м случае привело к возникновению двустороннего пневмоторакса. В двух случаях возникновение пневмоторакса случилось при применении «жестких» параметров респираторной поддержки. Вероятно, это связано с тем, что при пневмонии альвеолы заполнены экссудатом и не могут быть вовлечены в газообмен. Поэтому мы считаем, что использование данного маневра нецелесообразно.

Проведение ИВЛ в положении лежа на животе — позиция оказалась достаточно эффективным методом за счет известных эффектов: расправление ателектазов, улучшения газообмена, биомеханики дыхания и пассажа мокроты.

Изменения со стороны системы гемостаза в большей степени соответствовали гиперкоагуляционным изменениям. Тем не менее, на наш взгляд, сочетание выраженных расстройств газообмена и проведение операции кесарево сечение по экстренным (жизненным показаниям) в $42,9 \pm 10,8\%$ случаев приводили к клиническим проявлениям гипокоагуляции (кровоточивость из мест инъекций). Использование свежезамороженной плазмы и гепаринов на основе динамического анализа показателей, характеризующих систему гемостаза, удавалось уже к пятым суткам лечения уменьшить выраженность тромбоцитопении, и не допустить осложнений со стороны системы гемостаза.

К сожалению, применение продленной гемофильтрации у двух родильниц при пневмонии и ОРДС с гриппом H1N1, не позволило добиться существенного эффекта по уменьшению внесосудистой жидкости в легких, а, следовательно, и газообмена и механических свойств легких. Поэтому, более целесообразно использовать так называемую методику «форсированного диуреза».

Таким образом, в условиях ОАР, интенсивную терапию беременных и родильниц с тяжелыми формами гриппа H1N1, осложненными вирусно-бактериальными пневмониями и ОРДС, а также септическим шоком, целесообразно проводить (независимо от сроков поступления в ОАР) по ниже следующей схеме.

1) 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 $\text{SpO}_2 \geq 90\%$, при $\text{FiO}_2 = 0,4$ (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 ($SpO_2 \geq 90\%$, $PaO_2 \geq 60$ 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 и др.

6) Общепринятая тактика ведения беременности и родов при вирусно-бактериальных поражениях легких не предполагает родоразрешения в разгар заболевания [1, 4, 6, 8]. Однако при гриппе А (H1N1) показаниями для прерывания беременности и досрочного родоразрешения у данной категории больных как правило являлись не акушерские показания, а резко прогрессирующее нарастание тяжести основного заболевания. Показания к досрочному родоразрешению должны определяться коллегиально, совместно с пульмонологами и реаниматологами на основании объективных критериев степени тяжести больных. Однако оперативное родоразрешение сопряжено с высоким риском септических осложнений, что имело место в группе исследуемых больных.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что в период эпидемии, тяжелые формы гриппа у беременных, вызванных вирусом А (H1N1), и находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации протекали в виде следующих вариантов: вирусно-бактериальная пневмония без ОРДС; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС и септическим шоком. У беременных с вирусно-бактериальными пневмониями, возникшими на фоне тяжелого течения гриппа А (H1N1) необходимо сочетать этиотропную терапию осельтамивиром и антибактериальные препараты. При этом одним из критериев эффективности лечения является динамика показателей нейтрофилов в периферической крови и динамика респираторного статуса.

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 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 целесообразно использовать кинетическую терапию (пром-позицию) и не проводить маневр «открытия» легких. В процессе респираторной поддержки возникали осложнения в виде пневмоторакса

у 19,1 $\pm 8,6\%$ пациенток. На этапах интенсивной терапии необходимо проводить оценку системы гемостаза и осуществлять коррекцию выявленных гемокоагуляционных нарушений. Несмотря на достаточно позднее поступление, проведенная интенсивная терапия, включающая индивидуализированный выбор вариантов респираторной поддержки, позволила обеспечить выживание в условиях ОАР у 85,7% беременных с тяжелыми формами гриппа H1N1. В то же время, несмотря на интенсивную терапию, респираторную поддержку, проводимое специфическое лечение, своевременное родоразрешение — при осложненных формах гриппа А (H1N1) отмечается очень высокая летальность, которая достигала 14,3%. При этом основными причинами смерти у пациенток являлись прогрессирование дыхательной недостаточности и гипоксемии на фоне основного заболевания

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF OBSTETRIC TACTICS, INTENSIVE CARE AND SEVERITY OF THE CONDITION IN COMPLICATED FORMS OF INFLUENZA A (H1N1) IN PREGNANT

A. I. Grican^{1,2}, G. V. Grican¹, V. B. Tchay¹,

A. M. Polstyanoy³, E. N. Sivcov¹, G. N. Polstyanaya¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky; ² Regional Clinical Hospital;

³ Siberian clinical centre of the federal medical and biological agency.

Abstract. It is presented the retrospective analysis of 21 clinical cases of severe viral influenza A (H1N1) in pregnant and postpartum women in Krasnoyarsk region. The age of pregnant is 27,1 $\pm 0,6$ years old, average gestational age is 28,3 $\pm 1,1$. All pregnant women were received in the Department of Anesthesiology and Intensive Care in average on 4,6 $\pm 1,1$ days from the beginning of the disease. Analysis of the features of the clinical course of severe influenza in pregnant women caused by the virus H1N1, allowed to identify the following variants: viral and bacterial pneumonia without acute respiratory distress syndrome (ARDS) - 23.0% of the cases; viral and bacterial pneumonia with ARDS - 57.1% of cases; viral and bacterial pneumonia with ARDS and septic shock - 19.0% of cases. Duration of respiratory support was on average 12,3 $\pm 0,9$ days, stay in the department of anesthesiology and intensive care unit - 16,5 $\pm 1,1$ days. It is shown that the complex intensive care, childbirth in time allowed to ensure the survival of 85.7% of pregnant and postpartum women with severe, complicated forms of influenza A (H1N1).

Key words: pregnancy, viral and bacterial pneumonia, syndrome of acute lung injury, hemostasis, influenza A virus (H1N1).

Литература

1. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Ларева Н.В. и др. Опыт интенсивной терапии беременных с тяжелыми осложненными формами гриппа А/H1N1 и сезонного гриппа // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. LVIII, Вып. 6. — С. 14-27.

2. Климов В. А. Инфекционные болезни и беременность. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 288 с.

3. Полушин Ю.С., Яковлев А.А., Храпов К.Н. и др. Особенности респираторной терапии при тяжелой