

НИКУЛИН
Антон Анатольевич

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ
ФОРМ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научный руководитель:

Щеголев Алексей Валерианович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Александрович Юрий Станиславович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, заведующий кафедрой

Шень Наталья Петровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 24 июня 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и на официальном сайте ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России www.almazovcentre.ru

Автореферат разослан «__» апреля 2025 года

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.04
доктор медицинских наук, профессор

Лейдерман Илья Наумович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19 охватила все слои населения, при этом одной из уязвимых групп населения оказались беременные. В период предыдущих эпидемических вспышек респираторных вирусных инфекций беременные всегда были в группе риска тяжелого течения заболевания. Отмечается, что почти каждым пятым пациентом в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) во время эпидемии «свиного гриппа» в 2009–2010 гг. была беременная (Попов А. П., 2013). В допандемийный период смертность среди беременных во время вспышек ТОРС (2002–2003 гг.) и БВРС (2012–2016 гг.) составила 25,8 и 28,6 % соответственно (Mascio D. et al., 2020).

Во время пандемии COVID-19 во всем мире отмечается увеличение показателя материнской смертности, связанного с неблагоприятным течением коронавирусной инфекции (КИ). В Российской Федерации, по данным Росстата, отмечается скачок показателя материнской смертности со 134 случаев в 2019 году до 482 случаев в 2021 году.

Анализ заболеваемости КИ широко освещен как в отечественной, так и в зарубежной литературе (Артымчук Н. В. и др., 2020; Титова О. Н. и др., 2020; Huang C. et al., 2020). Белокрыницкая Т. Е. и др. (2021) в своей работе отмечают, что у небеременных фертильного возраста чаще отмечали среднетяжелое и тяжелое течение заболевания. В других исследованиях утверждается, что клинические проявления КИ могут быть идентичны у беременных и небеременных. При этом согласно данным лабораторного контроля, у беременных часто выявляется лейкоцитоз и низкий уровень С-реактивного белка (СРБ) (Якубина А. А. и др., 2023).

Применение шкал APACHE, SOFA, NEWS, как инструментов оценки клинического состояния, госпитализированных в ОРИТ беременных с КИ возможно с ограничениями, так как они не учитывают физиологические изменения при нормально протекающей беременности (Vakili S. et al., 2021, Lassi Z. S. et al., 2021). Различные шкалы, разработанные и апробированные для беременных (Kalafat E. et al., 2022; Reis Z. S. et al., 2023), имеют невысокую чувствительность и специфичность. Некоторые показатели основаны на анамнестических данных, получить которые бывает затруднительно в виду тяжести состояния, а также наличия языкового барьера.

Интенсивная терапия КИ подробно описана в действующих временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения (МЗ) РФ, основные положения которых схожи с зарубежными данными (Jafari M. et al., 2021, Jamieson D. J. et al., 2021). Основные цели интенсивной терапии тяжелых форм КИ у беременных заключаются в снижении выраженности системного воспалительного синдрома, купировании проявлений дыхательной недостаточности, предупреждении развития тромбоэмболических нарушений – все это на фоне постоянного мониторинга состояния плода (Emanoil A. R. et al., 2021).

Не требует опровержения положение, что лечение беременных, особенно с тяжелыми формами КИ, должна осуществлять мультидисциплинарная команда, в которую должны входить анестезиолог-реаниматолог, инфекционист, акушер-гинеколог, а также специалисты других специальностей в зависимости от характера патологии (Белокрыницкая Т. Е. с соавт., 2021). Основная стратегия такой команды заключается в упреждающем интенсивном лечении в сочетании с минимизацией потенциального отрицательного воздействия на организм матери и плода. Разработка такого подхода необходима для принятия обоснованной тактики интенсивной терапии при тяжелом течении КИ у беременной. Данная стратегия позволит оценить клиническое состояние пациентки и соотнести потенциальную пользу и возможный вред лечебного воздействия, выработать индивидуальный план терапии.

Степень разработанности темы

Изучению вопросов интенсивной терапии коронавирусной инфекции у беременных посвящено большое количество исследований. Рядом авторов показано, что беременность является фактором риска развития тяжелых форм заболевания, демонстрируя высокие показатели госпитализации в ОРИТ и смертности по сравнению с небеременными пациентками аналогичной возрастной группы (Jering K. S. et al., 2021). С другой стороны, по результатам национального ретроспективного исследования в США, беременные реже погибали от коронавирусной инфекции или осложнений, с ней связанных, чем небеременные репродуктивного возраста (Leung C. et al., 2021). Другие исследования не отмечают статистических различий в частоте тяжелых форм коронавирусной инфекции у беременных и небеременных (Беженарь В. Ф. и др., 2022).

Интенсивная терапия коронавирусной инфекции у беременных за время пандемии постоянно менялась. Из рекомендаций был исключен гидроксихлорохин, другие препараты были добавлены: тоцилизумаб, сотровимаб. В обзоре (Favilli A. et al., 2023) обсуждаются безопасность и эффективность схем лечения, сочетающих в себе противовирусные препараты, антикоагулянты, кортикостероиды и др. Во временных методических рекомендациях МЗ РФ указаны показания/противопоказания, схемы назначения препаратов/лечебных процедур в отношении беременных с коронавирусной инфекцией. Высокая балльная оценка по шкале NEWS2, определяющая тяжесть течения коронавирусной инфекции, в том числе у беременных, является одним из критериев перевода пациенток в отделение реанимации и интенсивной терапии. Однако данная шкала не учитывает изменения в организме при беременности, а в ряде случаев демонстрирует низкие прогностические свойства в общей популяции пациентов с коронавирусной инфекцией (Вечорко В. И. и др., 2022). Структура поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии пациенток достаточно неоднородна: часть из них нуждается в первую очередь в интенсивном наблюдении, другим – показано проведение интенсивной терапии с участием мультидисциплинарной команды (Boelig R.C. et al., 2020).

С учётом вышеизложенного представляется необходимым разработать дополнительный клинический инструмент, который позволит разделить беременных с коронавирусной инфекцией, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, на категории в соответствии с объективными показателями клинического течения заболевания и обосновать подход в выборе лечебной стратегии в каждом клиническом случае.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения беременных с тяжелыми формами коронавирусной инфекции с помощью дифференцированного подхода к выбору объёма интенсивной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить заболеваемость COVID-19 у беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами заболевания.
2. Разработать способ прогнозирования неблагоприятного клинического исхода тяжелой и крайне тяжелой форм коронавирусной инфекции у беременных.
3. На основании оценки эффективности проводимой интенсивной терапии, клинического течения заболевания, а также значений прогностического индекса разработать дифференцированный подход в выборе методов интенсивной терапии беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами коронавирусной инфекции.
4. Оценить эффективность предложенного дифференцированного подхода в интенсивной терапии коронавирусной инфекции у беременных, основанного на подборе объема лечебных мероприятий в зависимости от вероятности развития неблагоприятного клинического исхода.

Научная новизна

Сравнительный анализ клинического течения коронавирусной инфекции у беременных и небеременных репродуктивного возраста с тяжелыми и крайне тяжелыми формами заболевания выявил высокую частоту госпитализации беременных в отделение реанимации и интенсивной терапии. Показано, что шкала NEWS2 и оценка степени поражения легких методом компьютерной томографии, используемые при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии, недостаточно объективно отражают тяжесть коронавирусной инфекции.

Разработанный метод прогнозирования неблагоприятного клинического исхода у беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами коронавирусной инфекции обладает хорошими прогностическими свойствами и учитывает динамику течения заболевания, а также физиологические изменения при беременности.

Впервые доказана целесообразность разделения беременных с коронавирусной инфекцией на прогностические группы в зависимости от вероятности развития неблагоприятного исхода с применением объективного показателя – прогностического индекса (ПИ).

Впервые разработан дифференцированный подход к выбору объема интенсивной терапии тяжелой и крайне тяжелой форм коронавирусной инфекции у беременных, применение которого позволило улучшить результаты лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в обобщении заболеваемости коронавирусами у беременных.

Изучение заболеваемости коронавирусной инфекцией, вызванной возбудителем SARS-CoV-2, в группах беременных и небеременных репродуктивного возраста позволило выявить низкую прогностическую значимость существующих клинических шкал оценки состояния и необходимость дополнять их лабораторными показателями.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке комплексного дифференцированного подхода, позволяющего на основании анализа клинического течения коронавирусной инфекции определить прогностическую категорию каждой пациентки и, исходя из этого, назначить комплекс мероприятий интенсивной терапии, необходимый в данной клинической ситуации. Применение данного подхода

позволило повысить эффективность лечения беременных пациенток, снизить показатели материнской смертности.

Изменения в климате и деятельность человека создают благоприятные условия для возникновения возбудителей новых инфекционных заболеваний, которые по своим эпидемиологическим характеристикам будут похожи на коронавирусную инфекцию. В связи с этим разработанный дифференцированный подход может быть важен и применяться в случае развития новых пандемий.

Методология и методы исследования

Основой методологии исследования стали совокупность научных методов и приемов исследования явлений и процессов, последовательное применение методов научного познания. Методология исследования включала в себя анализ научной медицинской литературы, построение научной гипотезы, постановку цели и задач исследования, разработку дизайна и протокола исследования, а также сбор и обработку материалов с последующей формулировкой выводов. Теоретическую базу диссертационного исследования составили научные труды отечественных и зарубежных авторов по проблеме интенсивной терапии коронавирусной инфекции у беременных. Гипотеза исследования состояла в том, что разделение беременных пациенток с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции на прогностические группы и применение методов интенсивной терапии в соответствии с этим делением позволяет улучшить показатели клинического исхода.

В работе применены современные методы лабораторной, инструментальной диагностики и мониторинга. Объектом исследования стали 199 пациенток, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии с подтвержденным диагнозом КИ.

Диссертационное исследование спланировано и выполнено на основе принципов доказательной медицины. Выводы сформулированы на основании статистического анализа полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии у беременных с коронавирусной инфекцией в 35,5 (95 % ДИ 26,8;47,1) раз выше, чем у небеременных репродуктивного возраста с аналогичным заболеванием, при этом госпитальная смертность в отделении реанимации и интенсивной терапии у небеременных в 5,7 (95 % ДИ 2,9;11,1) раз выше, чем у беременных.

2. Прогностический индекс (ПИ) позволяет с высокой долей вероятности предсказывать неблагоприятный исход у беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами коронавирусной инфекции, а также разделять пациенток на группы с целью определения дальнейшей лечебной тактики.

3. Разработанный дифференцированный подход в интенсивной терапии беременных с коронавирусной инфекцией в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии позволяет улучшить показатели клинического исхода, сократить потребность в проведении искусственной вентиляции легких и длительность пребывания пациенток в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Обоснованность и достоверность полученных результатов исследования обусловлена достаточным количеством наблюдений и репрезентативностью выборок, адекватностью методов исследования и статистической обработки. Выводы исследования апробированы и проверены на практике.

Результаты диссертационного исследования были представлены на 6-м съезде врачей неотложной медицины «Современные технологии оказания экстренной и неотложной медицинской помощи на госпитальном этапе», приуроченной к 100-летию НИИ им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы (г. Москва, 19-20 октября 2023 г.), на Всероссийской ежегодной научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций» (г. Санкт-Петербург, 7-8 декабря 2023 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход в экстренной и неотложной медицине», посвященной 220-летию СПбБУЗ «Городская Мариинская больница» (г. Санкт-Петербург, 8 декабря 2023 г.), на 645-м заседании научно-практического Общества анестезиологов и реаниматологов (г. Санкт-Петербург, февраль 2024 г.), на VI Съезде Ассоциации акушерских анестезиологов и реаниматологов (г. Москва, апрель 2024 г.).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ в отечественной литературе, из них 2 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией (ВАК) Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, получен 1 патент на изобретение.

Результаты исследования, основные положения и практические рекомендации внедрены в практическую работу врачей анестезиологов-реаниматологов инфекционной больницы им. С. П. Боткина, а также используется в учебном процессе кафедры военной анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах планирования и подготовки диссертационного исследования, разработке плана всех клинических исследований, включенных в диссертационную работу, а также наборе материала для исследований. Соискателем лично был набран весь материал диссертационной работы – произведен анализ историй болезни пациенток ретроспективной группы, а также клинических данных пациенток проспективной группы (апробация). Диссертантом создан массив базы данных и самостоятельно произведен многомерный статистический анализ.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций, опубликован 1 патент.

Структура и объем работы

В структуре диссертация имеются введение и основная часть, которая включает в себя 4 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений. В списке литературы содержится 174 источника, из них 34 отечественных и 140 зарубежных. Текст диссертации представлен на 124 страницах, содержит 19 таблиц и иллюстрирован 7 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Санкт-Петербургского городского учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина» (СПб ГБУЗ «Больница Боткина»), являющейся клинической базой Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, в период с сентября 2021 года по декабрь 2022 года. Общий дизайн работы представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (протокол заседания № 258 от 21.12.2021 г.) и осуществлялось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Работа состоит из нескольких взаимосвязанных друг с другом исследований. На этапе проспективного исследования от пациенток было

получено добровольное информированное согласие на участие в нем. При невозможности его получения решение о включении/невключении в исследование принималось врачебным консилиумом. Объем выборки соответствовал необходимой мощности исследования, равной 0,8. Общее количество пациентов включало 199 человек, из них 145 наблюдений ретроспективной группы и 54 – проспективной.

С целью сравнительной оценки клинического течения КИ из общего потока пациентов инфекционного стационара были выделены и проанализированы истории болезни беременных и небеременных репродуктивного возраста (клиническое исследование №1). В исследование были включены пациентки с подтвержденным диагнозом КИ, у которых клиническое течение заболевания определялось как тяжелое или крайне тяжелое. Беременность подтверждена анамнестическими данными и результатами УЗИ, отсутствие беременности – со слов пациентки. В исследование не включены пациентки с тяжелой сопутствующей патологией, обуславливающей тяжесть состояния, не связанной с КИ и являющейся главной причиной нахождения в ОРИТ.

Проведено сравнение показателей возраста, индекса массы тела (ИМТ), срока пребывания в ОРИТ, длительности заболевания от момента появления симптомов до госпитализации в ОРИТ, клинического состояния пациенток, оцениваемого по шкале NEWS2 и степени поражения легких (при поступлении в ОРИТ), определяемого по данным компьютерной томографии (КТ).

Оценивали также лабораторные показатели, характеризующие воспалительную реакцию, систему гемостаза, функцию печени, газовый состав артериальной крови. Все перечисленные параметры оценивали при поступлении в ОРИТ и на 3-е сутки лечения. Такой временной промежуток был выбран как наиболее точно характеризующий течение инфекционного заболевания у исследуемых групп пациенток. Сравнивали перечисленные клинические и лабораторные показатели беременных и небеременных между собой. Интенсивная терапия соответствовала действующим российским клиническим и методическим рекомендациям.

Для построения моделей прогнозирования (клиническое исследование №2) проанализирована группа беременных ретроспективной группы из клинического исследования №1 в соответствии с обозначенными критериями включения и невключения. Все пациентки были разделены на две группы: пациентки с благоприятным исходом, которые были переведены на профильное отделение и выписаны из стационара впоследствии, а также группа пациенток с неблагоприятным исходом, которые умерли в ОРИТ. В обеих группах пациенток проанализированы лабораторные показатели, определяемые при поступлении в ОРИТ и на 3-е сутки лечения. Для построения моделей прогнозирования проведен статистический анализ, результатом которого стало получение формул для расчета прогностического индекса, являющегося объективным показателем тяжести течения заболевания.

Для выявления особенностей клинического течения КИ и структуры применяемых методов интенсивной терапии (клиническое исследование №3) все беременные были разделены на 3 группы в соответствии со значением прогностического индекса (формула 1): пациентки с низким риском неблагоприятного исхода (расчетные значения ПИ менее 0), со средним риском (значения ПИ от 0 до 0,3139) и высоким риском (ПИ более 0,3139). Проведено сравнение клинических и лабораторных показателей пациенток при поступлении в ОРИТ и на 3-е сутки лечения, а также сравнение частоты применения различных методов интенсивной терапии, проводимой в соответствии с действующими методическими рекомендациями.

Дифференцированный подход к выбору объема методов интенсивной терапии был разработан на основании анализа структуры лечебных мероприятий. Все лечебные мероприятия были разделены на три группы в соответствии со значением ПИ.

При отрицательном значении ПИ, что соответствовало группе низкого риска неблагоприятного исхода (группа 1) назначалась «базовая» терапия. Она включала в себя этиотропную, респираторную, антибактериальную, противовоспалительную, гормональную,

инфузионную терапию, а также тромбопрофилактику и мониторинг в условиях ОРИТ. Этиотропную терапию проводили интраназально вводимым интерфероном альфа-2b; респираторную терапию – комбинируя низкопоточную/высокопоточную оксигенацию с сеансами НИВЛ продолжительностью до 20 минут с частотой 3-5 раз в день в сочетании с изменением положения тела беременной в виде полупрон-позиции. В качестве начальной антибактериальной терапии назначали цефтриаксон и/или азитромицин. При необходимости в дальнейшем назначенная схема терапии корректировалась. Противовоспалительная гормональная терапия включала в себя назначение дексаметазона в дозировках 24 мг в сутки на два введения. Инфузионную терапию проводили в рестриктивном режиме. Регидратацию осуществляли преимущественно пероральным введением жидкости. Тромбопрофилактика включала в себя введение препаратов НМГ в лечебных дозировках.

Значения ПИ от 0 до 0,3139 соответствовали группе 2 – группе среднего риска неблагоприятного исхода. В этой группе, кроме «базовой» терапии, был назначен препарат экзогенного сурфактанта ингаляционно по 100 мг 2 раза в сутки с помощью небулайзера совместно с введением блокаторов рецепторов интерлейкина (тоцилизумаб) однократно. При низкой эффективности неинвазивных методов респираторной терапии переходили к ИВЛ. При подборе режимов и параметров показателей инвазивной ИВЛ исходили из основных положений временных методических рекомендаций МЗ РФ и данных биомеханики дыхания.

Группа 3 – высокого риска неблагоприятного исхода – соответствовала значениям ПИ более 0,3139. В данной группе пациенток был проведен комплекс методов интенсивной терапии, включающий в себя двукратное введение тоцилизумаба с интервалом в 12 часов в дозировках согласно инструкции, лечебные мероприятия пациенток группы 2, пульс-терапию метилпреднизолоном (1000 мг в сутки в виде однократной инфузии в течение 3 суток), а также проведение эфферентной терапии в виде проведения сеансов плазмообмена.

С целью оценки эффективности дифференцированного подхода (клиническое исследование №4) в лечении беременных с КИ в период с 1 января по 31 декабря 2022 года на базе ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина» проведено проспективное исследование. Пациентки исключались из исследования в том случае, если до истечения 3-х суток лечения в ОРИТ были назначены мероприятия интенсивной терапии, отличные от обозначенного «базового» протокола. Таким образом, в исследование было включено 54 пациентки.

Для оценки эффективности дифференцированного подхода все пациентки проспективной и ретроспективной частей исследования, удовлетворяющие критериям включения, были разделены на три прогностические группы в соответствии с расчетным значением ПИ. Группа среднего риска неблагоприятного исхода разделена на три подгруппы (Рисунок 2): группу 2А составили пациентки среднего риска развития неблагоприятного исхода, которым проводилась только «базовая» терапия (ретроспективная группа); в группе 2Б, кроме «базового» лечения, был назначен ингаляционно сурфактант (ретроспективная группа); пациенткам группы 2В назначался ингаляционно сурфактант и однократное введение тоцилизумаба (проспективная группа). В группе пациенток высокого риска неблагоприятного исхода выделены следующие подгруппы (Рисунок 3): группу 3А составили пациентки, которым было назначено в дополнение к «базовому» лечению и лечению, соответствующему среднему риску неблагоприятного исхода, двукратное введение тоцилизумаба. В группу 3Б вошли пациентки, которых лечили на основе протокола пациенток группы 3А с проведением курса пульс-терапии метипредом. В группу 3В объединили пациенток, которым проводилась комплексная терапия, включающая перечень лечебных мероприятий группы 3Б и проведение сеансов плазмообмена.

В рамках клинического исследования №4 респираторную терапию у пациенток ретроспективной группы проводили в соответствии с основными принципами, изложенными во временных методических рекомендациях по лечению НКИ (Версия 10, 2021 г.). Для пациенток, включенных проспективно, коррекция дыхательных расстройств осуществлялась на основе дифференцированного подхода.

Критериями оценки эффективности разработанного дифференцированного подхода явились показатели смертности, длительности лечения в ОРИТ и частота перевода пациенток на инвазивную ИВЛ.



Рисунок 2 – Дифференцированная интенсивная терапия в группах среднего риска неблагоприятного исхода

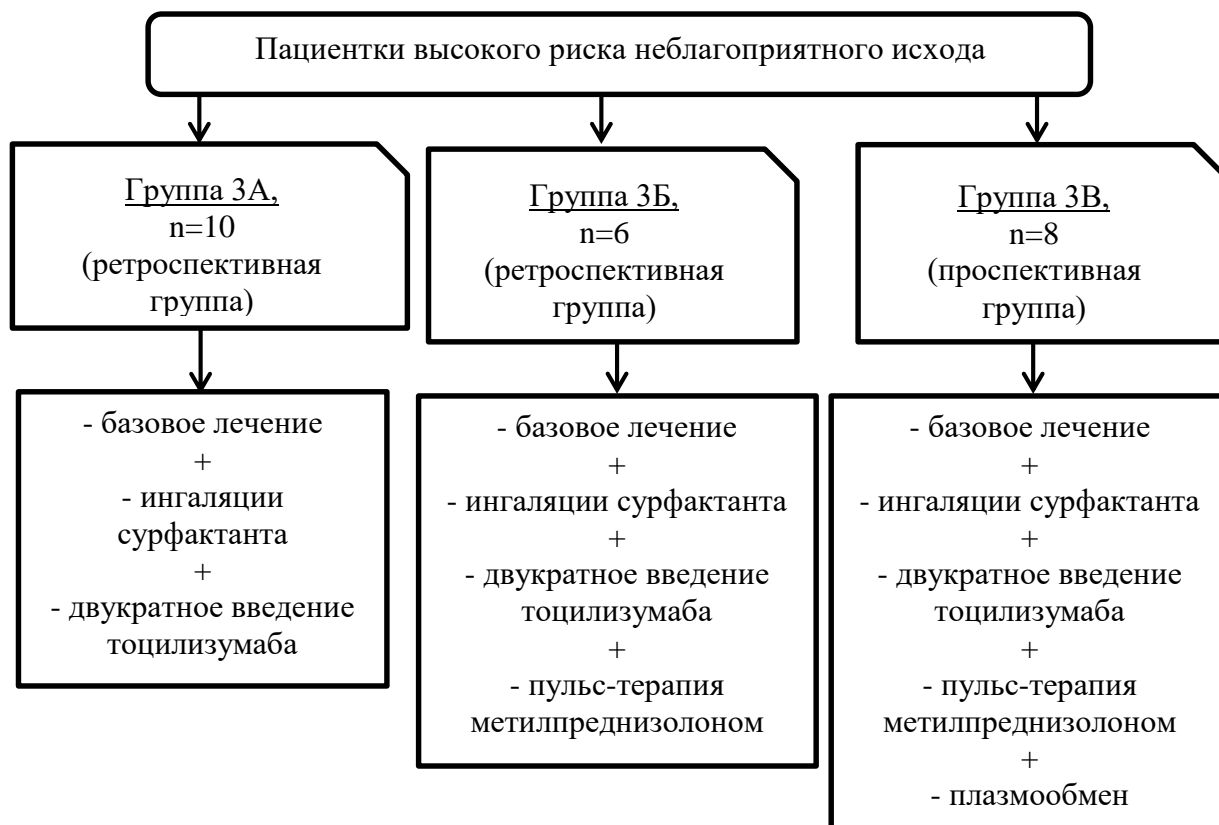


Рисунок 3 – Дифференцированная интенсивная терапия в группах высокого риска неблагоприятного исхода

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS-23 (Statistical Package for Social Science Inc. Chicago IL., USA). Переменные анализировали на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка. Значения, которые имели признаки ненормального распределения, представляли в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей – Me (Q1;Q3). Проводили межгрупповой статистический анализ (при сравнении двух независимых выборок) лабораторных показателей пациенток при поступлении в ОРИТ, на 3-е сутки лечения в ОРИТ и Δ показателей с помощью U-теста Манна–Уитни. Для сравнения качественных признаков применяли критерий χ^2 (хи-квадрат Пирсона) и дополнительно рассчитывали точный критерий Фишера. При необходимости для выявления силы взаимодействия переменных определяли относительный риск с расчетом 95 %-го доверительного интервала. При сравнении трех независимых выборок использовали критерий Краскела–Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий в этих выборках проводили их попарный анализ с помощью U-теста Манна–Уитни с учетом скорректированного значения критерия p (статистически значимыми считались значения $p \leq 0,017$ – поправка Бонферони). Для выявления потенциальных предикторов смерти был проведен многомерный регрессионный анализ Кокса, в который были включены все клинические показатели. В результате остались показатели, значимо влияющие на клинический исход. Предикторы, полученные по результатам анализа Кокса, использовали в качестве переменных уравнения линейной регрессии для определения зависимого показателя – ПИ. Произведен расчет коэффициентов для уравнения линейной регрессии. Эффективность применения формул расчета прогностического индекса оценивали на обучающей выборке. С помощью ROC-анализа (Receiver operating characteristic analysis) проводилась оценка чувствительности и специфичности полученного уравнения расчета прогностического индекса, определялась площадь под кривой AUROC (Area Under Receiver Operator Curve). Определение координатных точек ROC-кривой позволило вычислить индекс Юдена (значения прогностического индекса, соответствующие наилучшим значениям чувствительности и специфичности). Эти значения являлись пороговыми: значения, равные ему, и большие соответствовали неблагоприятному прогнозу, а значения меньше – благоприятному исходу. Проведена проверка значимости уравнения линейной регрессии с помощью дисперсионного анализа и расчета F-теста. С помощью метода Каплан–Майера построены кривые выживаемости пациенток с благоприятным и неблагоприятным исходами.

Результаты собственных исследований

В ходе клинического исследования №1 было выявлено, что небеременные старше беременных (41,5 (31,8;47) и 35,2 (32,8;38, $p = 0,01$), хотя медианы возрастов исследуемых групп соответствуют позднему репродуктивному возрасту. Тяжесть заболевания при поступлении в ОРИТ, определяемая по шкале NEWS2 и по объему поражения легких при КТ-исследовании, в обеих группах была одинаковой. Средний срок беременности соответствовал 31,2 (28,5;36) недели.

В группе небеременных показатель смертности составил 37 % при абсолютном числе летальных исходов в этой группе, равном 28. В группе беременных зафиксировано 13 случаев материнской смертности, что составило 15,7 %. В среднем летальный случай наступал у небеременных на 6-е (5;10,5) сутки лечения в ОРИТ, а у беременных – на 12-е (8,5;21,5) сутки ($p=0,022$). При оценке респираторной терапии отмечена высокая частота применения инвазивной ИВЛ и ВПНО у беременных как по проценту использования этих методов, так и по длительности их применения (29/3,45 и 47/5,82 при ИВЛ, $p=0,003$; 46/2,09 и 53/3,94 при ВПНО, $p=0,03$ соответственно).

Особенности течения заболевания в исследуемых группах, исходя из значений лабораторных показателей при поступлении в ОРИТ и на 3-е сутки лечения в ОРИТ, отображены в Таблице 1 и Таблице 2 соответственно.

Таблица 1 – Основные лабораторные показатели при поступлении в ОРИТ в сравниваемых группах, по которым были получены статистически значимые различия

Показатель	Небеременные, n=62	Беременные, n=83	<i>p</i>
Индекс НЕЙТРО/ЛИМФ	12,2 (7,48;18,4)	10,3 (6,55;14,47)	<0,001
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	236 (178,8;310,25)	187 (147;229)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	58 (48,23;79,28)	49,2 (39,9;57,7)	<0,001
ЛДГ, ЕД/л	436,5 (297,25;627,5)	279 (220;339)	<0,001
ПТИ, %	91,5 (76,75;103,25)	112 (102;120)	<0,001
МНО	0,9 (0,91;0,99)	1,1 (0,99;1,16)	<0,001
АПТВ, сек	29,2 (24,78;35,1)	34,5 (31,8;39,2)	<0,001
Ферритин, мкг/л	525,6 (226,28;962)	143,5 (94,1;251,4)	<0,001
pH	7,4 (7,32;7,43)	7,4 (7,42;7,45)	<0,001
pO ₂ , мм рт. ст.	62,7 (56,58;72,58)	81 (70;102)	0,011
pCO ₂ , мм рт. ст.	34,8 (32,18;43,55)	27 (25;30)	<0,001
Лактат, ммоль/л	2,3 (1,69;3,54)	1,1 (0,8;1,4)	<0,001
ВЕ (дефицит оснований), ммоль/л	-3,1 (-6,9;0,78)	-5,6 (-8,3;-3,4)	0,009
НСО ₃ -анион, ммоль/л	20,5 (18,48;25,55)	18,8 (16,4;20,8)	0,008
<i>p</i> – критерий статистической значимости, определенный с помощью теста Манна–Уитни			

Таблица 2 – Основные лабораторные показатели на 3-е сутки пребывания в ОРИТ в сравниваемых группах, по которым были получены статистически значимые различия

Показатель	Небеременные, n=62	Беременные, n=83	<i>p</i>
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	12,2 (8,64;16,55)	8,3 (6;11,7)	<0,001*
Индекс НЕЙТРО/ЛИМФ	11,2 (6,11;18,09)	7,8 (4;12,66)	0,021
Креатинин, мкмоль/л	57,8 (48,35;72)	47 (40,8;54,9)	<0,001
СРБ, мг/л	26,1 (7,4;84,05)	60,3 (34,4;93,8)	<0,001
Фибриноген, г/л	3,9 (2,8;5,17)	5,5 (4,55;6,17)	<0,001
ПТИ, %	94 (80;106)	111 (103;121)	<0,001
МНО	0,9 (0,9;0,98)	1,1 (0,94;1,15)	<0,001
Ферритин, мкг/л	353 (150,03;737,33)	151,5 (90;239,2)	<0,001
pH	7,4 (7,37;7,43)	7,4 (7,4;7,45)	0,006
pO ₂ , мм рт.ст.	76 (55,35;83,25)	82 (72;102)	0,011
pCO ₂ , мм рт.ст.	38,8 (32,53;42,03)	32 (28;34)	<0,001
Лактат, ммоль/л	1,9 (1,06;2,76)	0,9 (0,7;1,2)	<0,001
ВЕ (дефицит оснований), ммоль/л	-0,7 (-3,13;0,5)	-3 (-5,6;-1,1)	0,009
<i>p</i> – критерий статистической значимости, определенный с помощью теста Манна–Уитни			

При госпитализации в ОРИТ у небеременных отмечался повышенный уровень провоспалительных факторов, а именно ферритина (525,6 против 143,5 мкг/л), ЛДГ (436,5 против 279 Ед/л), а также индекса НЕЙТРО/ЛИМФ (12,2 против 10,32). Показатели системы гемостаза у пациенток обеих групп как при поступлении в ОРИТ, так на 3-е сутки лечения находятся в пределах нормальных значений. На протяжении всей госпитализации у небеременных отмечается гиперлактатемия (2,31 ммоль/л при поступлении в ОРИТ и 1,94 ммоль/л на 3-е сутки лечения против соответствующих значений у беременных – 1,1 и 0,9 ммоль/л). Парциальное давление кислорода в артериальной крови у небеременных снижено при поступлении в ОРИТ (62,65 и 81 мм рт. ст. у беременных). На фоне респираторной терапии в условиях ОРИТ этот показатель увеличивается, но не выше, чем у беременных (76 и 82 мм рт. ст.). На фоне проводимого лечения в группе небеременных сохраняются высокие значения провоспалительных факторов, несмотря на снижение значений некоторых из них. Отмечается подъем уровня лейкоцитов у небеременных пациенток ($12,2 \cdot 10^9/\text{л}$ против $8,3 \cdot 10^9/\text{л}$ у беременных). На 3-е сутки лечения в ОРИТ у беременных увеличивается концентрация СРБ и фибриногена (60,3 против 26,1 мг/л и 5,5 против 3,9 г/л соответственно).

В ходе клинического исследования №2 для определения клинических показателей, которые вносят весомый вклад в наступление неблагоприятного клинического исхода, был проведен регрессионный анализ Кокса. При этом все лабораторные показатели (определяемые при поступлении в ОРИТ, на 3-е сутки лечения и Δ – этих показателей) были включены в алгоритм регрессии Кокса. Проведенный анализ позволил пошагово исключить переменные (значения динамических лабораторных показателей), которые не связаны с неблагоприятным исходом.

С целью получения объективного расчетного показателя вероятности неблагоприятного исхода (прогностический индекс – ПИ) были построены уравнения линейной регрессии с учетом рассчитанных значений коэффициентов.

Наилучшие показатели чувствительности и специфичности продемонстрировала формула (1), где в качестве переменных использованы Δ – лабораторных показателей (площадь под кривой AUROC составила 0,959; значимость модели $p=0,0001$, при значении F-теста 7,344).

ПИ неблагоприятного исхода у беременных с тяжелой формой COVID-19 для Δ показателей вычисляют по формуле (1):

$$\begin{aligned} \text{ПИ} = & 0,101 & (1) \\ & + 0,015 \cdot \Delta\text{-лейкоцитов} \\ & - 0,024 \cdot \Delta\text{-билирубина} \\ & + 0,001 \cdot \Delta\text{-ЛДГ} \\ & + 0,001 \cdot \Delta\text{-ИЛ-6} \\ & - 0,004 \cdot \Delta\text{-прокальцитонина} \\ & - 0,027 \cdot \Delta\text{-рН}, \end{aligned}$$

где Δ – разница лабораторного показателя за 3-е сутки лечения и при поступлении в ОРИТ;
 лейкоциты – $10^9/\text{л}$;
 билирубин – мкмоль/л;
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа – ЕД/л;
 ИЛ-6 – интерлейкин-6 – пг/мл;
 прокальцитонин – мг/мл;
 рН – мера кислотности крови.

В ходе клинического исследования №3 было проведено сравнение клинического течения КИ и мероприятий интенсивной терапии, применяемых в отношении пациенток каждой прогностической группы. Не было выявлено статистически значимых различий в группах по возрасту, сроку беременности, а также по тяжести поражения легочной ткани и

по тяжести состояния, определенной по шкале NEWS2. Группы отличались по ИМТ. Были выявлены различия по этому показателю между группами 1 и 3 (26,2 и 32,6 кг/м²), а также 2 и 3 (28 и 32,6 кг/м²). Статистически значимо отличался срок лечения пациенток в ОРИТ. Дольше всего на лечении в ОРИТ находились пациентки группы 3 – 11,5 дня (группа 2 – 6,5 дня; группа 1 – 5 дней). Частота использования и длительность применения методов респираторной терапии была значимо больше в группе 3, чем в других группах.

Были также проанализированы лабораторные показатели пациенток ретроспективной группы с учетом трех интервалов значения ПИ. Сравнение проводилось при поступлении в ОРИТ и на 3-е сутки лечения.

При поступлении в ОРИТ в группе 3 уровень лейкоцитоза и значение индекса НЕЙТРО/ЛИМФ были больше, чем в других группах (11,1 против 8,1 и 9,3*10⁹/л; 13,8 против 9,2 и 9,9 соответственно).

На фоне проводимого лечения на 3-е сутки лабораторные показатели, характеризующие воспалительную реакцию, в группе 3 были выше, чем в других группах (уровень лейкоцитов, индекс НЕЙТРО/ЛИМФ, активность ЛДГ, СРБ, ИЛ-6, прокальцитонин, ферритин). Также в этот период отмечается высокий уровень лактата артериальной крови в группе пациенток с неблагоприятным прогнозом (1,2 против 0,8 и 0,9 ммоль/л).

Ретроспективный анализ эффективности интенсивной терапии беременных с КИ выявил статистически значимые различия в таких направлениях, как респираторная поддержка, этиотропная терапия, антибиотикотерапия, патогенетическая терапия и дополнительные методы лечения (ингаляции экзогенного сурфактанта, эфферентные методы терапии). Наиболее часто инвазивную ИВЛ проводили в группе 3. Частота применения НИВЛ как шага респираторной поддержки перед инвазивной ИВЛ также была выше в группе 3. ВПНО использовали чаще в 1,7 раза в группе 3, чем в группе 2, и в 6,7 раз – чем в группе 1. На фоне крайне тяжелого течения КИ у беременных группы 3 чаще других (статистически значимо по сравнению с пациентками группы 2, $p=0,001$) были назначены, как правило, по жизненным показаниям антикоагулянтные препараты для лечения жизнеугрожающих тромбозов, возникших на фоне постоянного введения лечебных доз НМГ. Ингаляции экзогенным сурфактантом проводили чаще в группе 2 ($p=0,003$) и в группе 3 ($p=0,001$), чем в группе 1, при этом статистической разницы в частоте назначения этого препарата между пациентками групп 2 и 3 не выявлено ($p=0,108$). Тоцилизумаб статистически значимо чаще применяли у пациенток группы 3 по сравнению с другими группами (группа 1/2 – $p=0,021$; группа 2/3 – $p=0,004$; группа 1/3 – $p=0,001$). Тоцилизумаб в группе 3 вводили во всех случаях двукратно, а в группе 2 – 37 % пациенток вводили два раза. Препараты иммуноглобулина применяли активно в группе пациенток с неблагоприятным течением, при этом препарат в группе 3 вводили в 1,8 и 8,03 раз чаще, чем соответственно в группах 2 и 1. Эфферентные методы использовали в группе 3 (группа 2/3 $p=0,001$), причем наиболее часто использовали метод продленной гемодиализации с целью протезирования функции почек на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности. В группе 2 из методов экстракорпоральной гемокоррекции применяли плазмообмен и сорбционные методики.

Особенностью применения этиотропных противовирусных препаратов (фавипиравир, ремдесевир) является их использование только в послеродовом периоде. Пациенткам с прогрессирующей беременностью данные препараты не назначали ввиду высокой вероятности тератогенного действия. Наибольшее количество родоразрешений было в группе 3; соответственно, противовирусные препараты вводили чаще пациенткам этой группы ($p=0,001$). Таким образом, очевидно, что наибольшая активность в применении методов интенсивной терапии была зафиксирована в группе 3 – у пациенток с самым тяжелым вариантом течения заболевания.

В рамках клинического исследования №4 проведен анализ эффективности разработанного дифференцированного подхода. За время госпитализации в ОРИТ состояние пациенток группы 1 (низкий риск неблагоприятного исхода) оставалось стабильным,

проводимая «базовая» интенсивная терапия была эффективна, и эскалации не потребовалось. Все пациентки для дальнейшего лечения и реабилитации были переведены в профильные отделения, а в последующем выписаны из стационара. Длительность лечения в ОРИТ составила в среднем 4,5 (3,5;6,5) суток.

Таблица 3 – Сравнение длительности лечения в ОРИТ, частоты перевода на инвазивную ИВЛ и показателя общей летальности в исследуемых группах пациенток среднего риска неблагоприятного исхода

Показатель эффективности	2А, n= 12	2Б, n= 29	2В, n= 28	<i>p</i>
Длительность лечения в ОРИТ, суток	6,5 (5;8)	5,1 (4;6,3)	4,2 (3;5)	0,027* $p_{2А/2В}=0,012^*$; $p_{2Б/2В}=0,016^*$
ИВЛ, случаев	4	0	0	0,001* $p_{2А/2Б}=0,009^*$; $p_{2А/2В}=0,009^*$
Общая летальность, случаев	1	0	0	0,09
<i>p</i> – критерий статистической значимости, * – наличие статистически значимых различий				

Пациенткам группы 2 (Таблица 3), кроме «базового» протокола, назначали дополнительные лечебные методики, включающие ингаляции сурфактанта и однократное внутривенное введение тоцилизумаба. В группе 2А, пациентки которой получали только «базовое» лечение, статистически значимо выше была длительность лечения в ОРИТ ($p=0,027$), а также частота перевода на инвазивную ИВЛ ($p=0,001$). В группе 2А был отмечен один случай материнской смертности. Данные факты подтверждают значимость выделения категории пациенток среднего риска и необходимость проведения им дополнительного комплекса мероприятий интенсивной терапии.

Таблица 4 – Сравнение длительности лечения в ОРИТ, частоты перевода на инвазивную ИВЛ и показателя общей летальности в исследуемых группах пациенток высокого риска неблагоприятного исхода

Показатель эффективности	3А, n= 10	3Б, n= 6	3В, n= 8	<i>p</i>
Длительность лечения в ОРИТ, суток	13,61 (18,2;11,3)	13,23 (17,5;9,4)	8,62 (10,5;7,2)	$p = 0,016^*$ $p_{3А/3В}=0,002^*$
ИВЛ, случаев	10	4	1	$p = 0,001^*$ $p_{3А/3В}=0,001^*$
Общая летальность, случаев	10	3	0	$p = 0,001^*$ $p_{3А/3Б}=0,013^*$ $p_{3А/3В}=0,001^*$
<i>p</i> – критерий статистической значимости, * – наличие статистически значимых различий				

Проведение комплексной интенсивной терапии в группе 3В (Таблица 4) у пациенток высокого риска неблагоприятного исхода продемонстрировало статистически значимое снижение длительности лечения в ОРИТ ($p=0,016$), материнской смертности ($p=0,001$) и случаев перевода пациенток на инвазивную ИВЛ ($p=0,001$). При этом по приведенным выше критериям эффективности проводимой интенсивной терапии не было выявлено значимых отличий в группах комплексного лечения (3В) и группе, где не применяли эфферентную терапию (3Б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая смертность в ОРИТ небеременных репродуктивного возраста по сравнению с беременными обусловлена более тяжелым их состоянием как при поступлении, так и на фоне проводимой интенсивной терапии, что подтверждается высокими значениями лабораторных маркеров, характеризующих течение системного воспалительного процесса. При этом статистических различий по значениям шкалы NEWS2 и степени поражения легких по данным КТ на момент поступления в ОРИТ не было выявлено. Разница в возрасте беременных и небеременных, на наш взгляд, не оказала влияния на течение КИ, хотя небеременные были статистически значимо старше. При этом медианы возрастов беременных и небеременных соответствовали периоду позднего репродуктивного возраста. Высокая частота госпитализации в ОРИТ беременных связана в том числе с субъективным фактором – с желанием медицинского персонала профильного отделения «перестраховаться» в условиях высокой загруженности.

Возможность прогнозирования неблагоприятных исходов у беременных с КИ позволяет выделить пациенток, которым необходимо дополнительное внимание со стороны мультидисциплинарной команды, в которую входят анестезиолог-реаниматолог, акушер-гинеколог и инфекционист. Это особенно актуально при большом потоке пациенток, большой нагрузке на медперсонал и является своеобразным вариантом медицинской сортировки.

В основе разработанного дифференцированного подхода (таблица 6) лежит принцип упреждающего назначения методов интенсивной терапии, позволяющих на ранних этапах лечения осуществлять профилактику жизнеугрожающих состояний. С другой стороны, такой подход к проводимому комплексу лечебных мероприятий в ОРИТ позволяет избежать необоснованного назначения лекарств и избыточной лечебной агрессии. Итогом проводимой интенсивной терапии является снижение длительности пребывания пациенток в ОРИТ, а также показателя материнской смертности.

Таблица 6 – Основные методы интенсивной терапии, применявшиеся в рамках системы дифференцированного подхода при лечении КИ у беременных в ОРИТ

Мероприятия интенсивной терапии	Низкий риск (ПИ менее 0)	Средний риск (ПИ от 0 до 0,3139)	Высокий риск (ПИ более 0,3139)
Респираторная терапия	+	+	+
Начальная антибактериальная терапия	+	+	+
Противовоспалительная гормональная терапия	+	+	+
Лечебные дозировки НМГ	+	+	+
Интраназальное введение интерферона альфа-2b	+	+	+
Консервативная тактика инфузионной терапии	+	+	+
Ингаляции сурфактанта	–	+	+
Однократное введение тоцилизумаба	–	+	–
Двукратное введение тоцилизумаба	–	–	+
Усиленная гормональная противовирусная терапия	–	–	+
Плазмообмен	–	–	+

ВЫВОДЫ

1. Особенности заболеваемости COVID-19 у беременных являются высокая частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (в 35,5 раз выше) и низкий показатель общей летальности (в 5,7 раз ниже, чем у небеременных репродуктивного возраста).

2. Разработанный способ прогнозирования неблагоприятного клинического исхода при тяжелых формах коронавирусной инфекции у беременных, основанный на расчете прогностического индекса, где переменными являются разности между лабораторными показателями на 3-е сутки лечения и при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии, показывает надежную разрешающую способность при значениях AUROC 0,96.

3. Разделение беременных на группы высокого и среднего риска неблагоприятного клинического исхода на основе значений прогностического индекса обосновано и подтверждается особенностями клинического течения заболевания. В результате составлен перечень лечебных мероприятий, который лег в основу дифференцированного подхода к выбору комплексов интенсивной терапии беременных с тяжелыми формами коронавирусной инфекции.

4. Применение дифференцированного подхода позволило улучшить показатели клинического исхода и уменьшить длительность пребывания беременных с тяжелыми формами коронавирусной инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии (13,6 и 13,2 против 8,6 суток при $p=0,016$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для расчета прогностического индекса необходимо использовать разницу значений лабораторных показателей на 3-и сутки лечения и при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии с учётом результатов утренних лабораторных исследований. Значения лабораторных показателей следует оценивать в соответствующих единицах измерения (лейкоциты – $10^9/\text{л}$; билирубин – мкмоль/л ; ЛДГ – ЕД/л ; ИЛ-6 – пг/мл ; прокальцитонин – мг/мл).

2. Расчет значений прогностического индекса следует проводить по формуле:

$$\begin{aligned} \text{ПИ} = & 0,101 \\ & + 0,015 * [\Delta\text{-лейкоцитов } (10^9/\text{л})] \\ & - 0,024 * [\Delta\text{-билирубина } (\text{мкмоль/л})] \\ & + 0,001 * [\Delta\text{-ЛДГ } (\text{ЕД/л})] \\ & + 0,001 * [\Delta\text{-ИЛ-6 } (\text{пг/мл})] \\ & - 0,004 * [\Delta\text{-прокальцитонин } (\text{мг/мл})] \\ & - 0,027 * [\Delta\text{-рН}], \end{aligned}$$

где ПИ – прогностический индекс;
 Δ – разница лабораторного показателя за 3-е сутки лечения и при поступлении в ОРИТ.

3. При значении прогностического индекса менее 0, что соответствует благоприятному течению коронавирусной инфекции, следует проводить «базовую» терапию и мониторинг в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. В рамках респираторной терапии рекомендуется комбинировать низкопоточную/высокопоточную оксигенации с сеансами неинвазивной вентиляции легких продолжительностью до 20 минут с частотой 3-5 раз в день в сочетании с изменением положения тела беременной в виде

«полупрон-позиции». Для противовоспалительной гормональной терапии нужно назначить дексаметазон 24 мг в сутки на два введения с постепенным снижением дозировок; для профилактики тромбоэмболических осложнений – вводить низкомолекулярные гепарины в лечебных дозировках, исходя из идеальной массы тела пациентки. Также целесообразно минимизировать объем инфузионной терапии, а регидратацию осуществлять пероральным путем.

4. При значении прогностического индекса, находящемся в интервале от 0 до 0,3139, что свидетельствует о среднем риске неблагоприятного исхода, необходимо дополнительно назначить, кроме «базового» лечения, ингаляционную терапию экзогенным препаратом сурфактанта по 100 мг 2 раза в сутки с помощью небулайзера в сочетании с однократным введением тоцилизумаба в расчетных дозировках. При низкой эффективности неинвазивных методов респираторной поддержки рекомендовано переходить к инвазивной искусственной вентиляции легких.

5. Комплексную интенсивную терапию при значении прогностического индекса, равном 0,3139 и более, что соответствует высокой вероятности неблагоприятного клинического исхода, следует дополнить двукратным ведением тоцилизумаба в расчетных дозировках с интервалом 12 часов, назначить метилпреднизолон в режиме пульс-терапии, инициировать проведение сеансов плазмообмена в режиме эксфузии 1 объема циркулирующей плазмы с последующим его замещением донорским компонентом с периодичностью 1 раз в двое суток.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В ходе диссертационного исследования был разработан алгоритм создания формул прогнозирования неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции у беременных. Использование данного алгоритма позволит прогнозировать исходы при других заболеваниях и травмах в медицине критических состояний.

Возможное применение формулы прогнозирования при других инфекционных заболеваниях, пандемиях, в том числе у беременных, является задачей будущих исследований. Применение дополнительных методов диагностики поможет усилить качество предиктивной системы, повысить показатели чувствительности и специфичности.

Исследования в области интенсивной терапии критических состояний у беременных позволят включить в дифференцированный подход новые методы лечения, что может улучшить клинические исходы заболеваний и снизить вероятность развития тяжелых осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Беженарь, В. Ф. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при тяжелом течении COVID-19 / В. Ф. Беженарь, И. А. Добровольская, И. М. Нестеров, А. В. Щеголев, А. Н. Кучерявенко, С. Г. Мещанинова, В. С. Пакин, А. А. Никулин // Акушерство, гинекология и репродукция. – Т. 17, № 1. – 2023. – С. 75-91.

2. Никулин, А. А. Возможности прогнозирования клинического исхода у беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами коронавирусной инфекции / А. А. Никулин, А. В. Щеголев, Р. Е. Лахин, С. Г. Мещанинова // Всероссийская ежегодная научно-практическая конференция «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций»: материалы. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 144-152.

3. Никулин, А. А. Регрессия Кокса как инструмент для прогнозирования неблагоприятного клинического исхода у беременных с коронавирусной инфекцией / А. А.

Никулин, А. В. Щеголев, Р. Е. Лахин, С. Г. Мещанинова // Медицина: теория и практика. – Т. 8, № 4. – 2023. – С. 62-70.

4. Никулин, А. А. Способ прогнозирования клинического исхода тяжелых форм Covid-19 у беременных / А.А. Никулин, А. В. Щеголев, Р. Е. Лахин // Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике: сб. изобретений и рац. предложений / Воен. мед. акад. им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург: ВМА, 2024. – Вып. 55. – С. 72-74.

5. **Никулин, А.А. Сравнительный анализ эффективности некоторых методов интенсивной терапии у беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами коронавирусной инфекции / А. А. Никулин, Р. Е. Лахин, А. В. Щеголев // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 23-30.**

6. **Щеголев, А. В. Прогнозирование неблагоприятного клинического исхода у беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами коронавирусной инфекции / Р. Е. Лахин, А. А. Никулин, С. Г. Мещанинова, В. Ф. Беженарь // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 6. – С. 58–66.**

7. Щеголев, А. В. Прогнозирование неблагоприятного клинического исхода у беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами коронавирусной инфекции / А. В. Щеголев, Р. Е. Лахин, А. А. Никулин, С. Г. Мещанинова, В. Ф. Беженарь // Современные технологии оказания экстренной и неотложной медицинской помощи на госпитальном этапе: материалы 6-го съезда врачей неотложной медицины, приуроченного к 100-летию НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ. – Москва, 2023. – С. 84-85.

8. **Патент №2812573 Российская Федерация, МПК G01N 33/49 (2006.01), G01N 33/68 (2006.01). Способ прогнозирования неблагоприятного исхода тяжелых форм коронавирусной инфекции у беременных: №2023116085: заявл. 20.06.2023: опубликован 30.01.2024 / А. А. Никулин, Р. Е. Лахин – 2 с.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

БВРС – ближневосточный респираторный синдром

ВВИГ – внутривенно вводимый иммуноглобулин

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПНО – высокопоточная назальная оксигенация

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

Индекс НЕЙТРО/ЛИМФ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам

ИО – индекс оксигенации

ИПСФ – индуцированный прогестероном связывающий фактор

КИ – коронавирусная инфекция

ЛПС – липополисахарид

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

ОРДС – острый респираторный синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПИ – прогностический индекс

ПО – плазмообмен

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром

СВ – сердечный выброс