

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ВОЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НИКУЛИН
АНТОН АНАТОЛЬЕВИЧ

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Щеголев Алексей Валерианович

г. Санкт-Петербург, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Эпидемиология коронавирусной инфекции у беременных.....	13
1.2. Особенности заболеваемости респираторными вирусными заболеваниями у беременных в допандемийный период	15
1.3. Физиологические изменения в организме беременной, предрасполагающие к повышенной чувствительности к возбудителям респираторных вирусных инфекций	19
1.4. Клиника, диагностика и интенсивная терапия коронавирусной инфекции у беременных	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	43
2.1. Общая характеристика диссертационного исследования	43
2.2. Клиническое исследование №1. Сравнение клинического течения коронавирусной инфекции у беременных пациенток и небеременных репродуктивного возраста	45
2.3. Клиническое исследование №2. Прогнозирование неблагоприятного исхода у небеременных с тяжелыми формами коронавирусной инфекции	47
2.4. Клиническое исследование №3. Сравнительный анализ клинического течения и интенсивной терапии у беременных с коронавирусной инфекцией	48
2.5. Клиническое исследование №4. Оценка эффективности дифференцированного подхода в интенсивной терапии коронавирусной инфекции у беременных	51
2.6. Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	56
2.7. Статистические методы, использованные в исследовании	57

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
3.1. Клиническое исследование №1. Сравнение клинического течения коронавирусной инфекции у беременных и небеременных женщин	59
3.2. Построение моделей для прогнозирования неблагоприятного исхода	64
3.4. Сравнительный анализ прогностических групп ретроспективного исследования	74
3.5. Ретроспективный анализ интенсивной терапии у беременных	80
3.6. Дифференцированный подход в интенсивной терапии у беременных	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

С момента объявления пандемии COVID-19 прошло более 5 лет. По данным ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) [101], на 11 марта 2023 года общее число подтвержденных случаев COVID-19 по всему миру составило 759 млн, а число смертей, связанных с этой инфекцией, – 6,9 млн. Все категории населения пострадали от пандемии COVID-19, в том числе и беременные. Расчетная материнская смертность от коронавирусной инфекции (КИ) в г. Санкт-Петербурге в 2021 году составила 38,2 случая. Для сравнения – в 2020 году и 2022 году эти значения составили 14,3 и 4,2 случая соответственно [27].

Анализ заболеваемости коронавирусной инфекцией (КИ) широко освещен как в отечественной, так и в зарубежной литературе [17; 21; 93]. Также достаточно подробно изучены некоторые вопросы интенсивной терапии КИ у беременных [34; 97; 98]. Белокриницкая Т.Е. и др. [13] в своей работе указывают, что у небеременных пациенток чаще отмечали среднетяжелое и тяжелое течение заболевания, в то время как у беременных – бессимптомное или легкое течение заболевания. Наибольшему риску заражения были подвержены беременные, имеющие такие факторы риска, как курение, вегетососудистая дистония, а также расовая принадлежность к негроидной и бурятской субпопуляциям. Железодефицитная анемия как отражение иммунных нарушений, напрямую связанных с показателем гемоглобина, способствует повышенной заболеваемости КИ у беременных. В других исследованиях утверждается [18], что клиническое проявление КИ одинаково у беременных и небеременных. При этом лабораторно у беременных чаще выявляется лейкоцитоз и низкий уровень С-реактивного белка (СРБ). Смертность в группе беременных составила 11,3%, в то время как у госпитализированных небеременных пациенток – 6,4 %.

Оценка клинического состояния госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) беременных с КИ с применением шкал APACHE, SOFA, NEWS2 [34] не учитывает физиологические изменения при нормально протекающей беременности [168]. Варианты шкал, апробированных и разработанных для беременных [39; 141], достаточно примитивны и необъективны. Ряд показателей основаны на анамнестических данных, получить которые бывает затруднительно ввиду тяжести состояния, а также наличия языкового барьера.

Интенсивная терапия КИ подробно описана в существующих рекомендациях [26]. С первых дней пандемии были разработаны в том числе рекомендации по лечению беременных, основанные на опыте лечения предыдущих вспышек заболеваемости, вызванных коронавирусами [20]. Дополнительную сложность создавал тот факт, что потенциально полезное лекарство нельзя было включить в протокол лечения ввиду недостаточных данных о воздействии этого вещества на организм матери и плода. Основные цели терапии тяжелых форм КИ у беременных заключаются в снижении выраженности системного воспалительного синдрома, купировании дыхательной недостаточности, предупреждении развития тромбоэмбологических нарушений при постоянном мониторинге состояния плода [85].

Лечение КИ во время беременности требует индивидуального подхода в каждом клиническом случае с учетом имеющихся научных данных и опыта. Не требует опровержения положение, что лечение беременных пациенток, 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 [12]. Основная стратегия работы такой команды заключается, с одной стороны, в минимизации степени лечебного воздействия на организм матери и плода и, с другой стороны, в упреждающем интенсивном лечении для предотвращения жизнеугрожающих осложнений заболевания. Разработка такого подхода необходима для принятия обоснованной тактики и эффективного лечения в каждом случае тяжелого течения КИ у беременной, который позволит оценить

клиническое состояние пациентки и потенциальную пользу или вред лечебного воздействия, выработать индивидуальный план терапии.

Степень разработанности темы

Изучению вопросов интенсивной терапии КИ у беременных посвящено большое количество исследований. Доказано, что беременность является фактором риска развития тяжелых форм заболевания, беременные пациентки демонстрируют высокие показатели госпитализации в ОРИТ по сравнению с небеременными пациентками аналогичной возрастной группы [53]. Другие исследования не отмечают статистических различий в частоте тяжелых форм КИ у беременных и небеременных [13].

Интенсивная терапия КИ у беременных за время пандемии постоянно менялась [20]. Из рекомендаций были исключены такие препараты, как гидроксихлорохин и ивермектин, другие препараты были добавлены – тоцилизумаб, сотровимаб. В обзоре [65] обсуждаются безопасность и эффективность схем лечения, сочетающих в себе противовирусные препараты, антикоагулянты, кортикостероиды и др. В существующих публикациях и методических рекомендациях указаны показания/противопоказания, схемы назначения препаратов/лечебных процедур в отношении беременных с КИ. Шкала NEWS2 для оценки тяжести течения КИ, в том числе у беременных, является одним из критериев перевода пациенток в ОРИТ и показателем эффективности проводимого интенсивного лечения [20]. Данная шкала не учитывает изменения в организме при беременности, а в ряде случаев демонстрирует низкие прогностические свойства в общей популяции пациентов с КИ [34]. Входящий поток пациенток в ОРИТ по своей структуре не однороден: одни пациентки нуждаются в интенсивном наблюдении и минимальном врачебном воздействии; другим – показано интенсивное лечение со стороны мультидисциплинарной команды [117].

С учетом вышеизложенного, представляется необходимым разработать дополнительный клинический инструмент, который позволит разделить беременных

с КИ, находящихся в ОРИТ, на категории в соответствии с объективными показателями клинического течения заболевания. Дифференцированный подход к мероприятиям интенсивной терапии, перечисленным в рекомендациях, позволит обоснованно подходить к выбору лечебной стратегии в каждом клиническом случае.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения беременных с тяжелыми формами коронавирусной инфекции с помощью дифференциированного подхода к выбору объема 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 дифференциированный подход в выборе методов интенсивной терапии беременных с тяжелой и крайне тяжелой формами коронавирусной инфекции.
4. Оценить эффективность предложенного дифференциированного 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, определяемые 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 объёма 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 позволил выявить низкую прогностическую значимость существующих клинических шкал оценки состояния и необходимость дополнять их лабораторными показателями.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке комплексного дифференциированного 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 новых инфекционных заболеваний, которые, по своим эпидемиологическим характеристикам, будут похожи на коронавирусную инфекцию. В связи с этим, разработанный дифференцированный подход может быть важен 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 (ИТ), 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 коронавирусной инфекции.

Диссертационное исследование спланировано и выполнено исходя из принципов доказательной медицины. Выводы сформированы на основании статистического анализа полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии у беременных с коронавирусной инфекции 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 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. Склифософского ДЗМ (г. Москва, 19-20 октября 2023 года), на Всероссийской ежегодной научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций» (г. Санкт-Петербург, 7-8 декабря 2023 года), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход в экстренной и неотложной медицине», посвященной 220-летию городской Мариинской больницы (г. Санкт-Петербург, 8 декабря 2023 года), на 645-м заседании научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов (г. Санкт-Петербург, февраль 2024 года), на VI съезде Ассоциации акушерских анестезиологов и реаниматологов (г. Москва, апрель 2024 года).

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ в отечественной литературе, из них 2 в рецензируемых изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией (ВАК) для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, подготовлен и опубликован патент на изобретение.

Результаты исследования, основные положения и практические рекомендации внедрены в практическую работу врачей анестезиологов-реаниматологов отделения анестезиологии-реанимации клинической инфекционной больницы имени С. П. Боткина, а также используется в учебном процессе кафедры военной анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии имени 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 подборе и анализе материала для исследований. Соискателем был набран весь материал диссертационной работы – произведен анализ историй болезни пациенток ретроспективной группы, а также клинические данные пациенток проспективной

группы (апробация). Автором создан массив базы данных и самостоятельно произведен многомерный статистический анализ.

Структура и объем работы

Диссертация включает в себя введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, в который включены 34 отечественных и 140 зарубежных источников. Работа изложена на 124 страницах, содержит 19 таблиц и 7 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология коронавирусной инфекции у беременных

Пандемия КИ, объявленная в марте 2020 года, охватила все население планеты. К марта 2023 года, по данным ВОЗ, число заболевших составило 676 609 955 случаев, при этом общая смертность, связанная с COVID-19 на тот момент – 6 881 955 смертельных исходов. Если учитывать, что общая численность планеты к концу 2023 года составила 8 миллиардов человек, почти каждый 12 человек планеты столкнулся с этой инфекцией [101]. При этом на основе использования методологии статистики можно предположить, что эта цифра может быть меньше, так как некоторые люди переболели инфекцией несколько раз. Несмотря на это, стоит отметить широкое распространение инфекции, создавшее глобальную угрозу для всего человечества со времен пандемии испанского гриппа 1918 – 1920 гг. [22].

Заболеваемость КИ у беременных на протяжении пандемии была всегда высокой. По данным различных авторов COVID-19 диагностировался у беременных чаще, чем в популяции в целом. Возможно, это связано с особенностями медицинского наблюдения (перинатальный скрининг позволял выявлять бессимптомные формы заболевания), а также физиологическими особенностями изменений в организме беременной, которые в свою очередь приводили к более тяжелому варианту течения заболевания [98]. В период пандемии отмечалось увеличение материнской смертности во всем мире [101]. При этом эксперты указывают на две основные причины данного явления. Во-первых, смертельные исходы связаны непосредственно с течением КИ или ее осложнениями. Во-вторых, это случаи материнской смертности, вызванные недостаточным контролем со стороны медицинского сообщества (ввиду большой нагрузки на лечебные учреждения потоком инфекционных больных), когда различные перинатальные заболевания, не связанные с COVID-19, диагностировались поздно или вообще не были зафиксированы в медицинской документации [92].

При оценивании показателя материнской смерти по РФ, выявлено, что в 2021 зафиксирован ее резкий скачок. Подобный уровень материнской смертности отмечен в начале 2000-х годов, причем в 2021 году он составил 482 абсолютных случая материнской смертности или 34,5 случая на 100 000 родившихся живыми (по данным Росстата). Стоит отметить соотношение материнской смертности среди городского и сельского населения, которое составило 351 случай против 131 случая соответственно. При этом расчетные показатели на 100 000 родившихся живыми практически идентичен: 33,5 и 37,4. Городское население многочисленнее сельского, поэтому число родов здесь больше. В то же время плотность населения в городе выше, что создает благоприятные условия для распространения инфекционного процесса. При рассмотрении расчетных показателей в городе и селе 2001 года выявляется значительное их различие: 32,3 против 46,6. Здесь, возможно, оказывает влияние фактор объема и возможностей оказания помощи в сельских лечебных учреждениях.

В городе Санкт-Петербурге материнская смертность в 2021 году составила 54,5 случая на 100 000 родившихся живыми, что выше, чем по РФ в целом. Абсолютное число случаев материнской смертности в Санкт-Петербурге составило 30, при этом 21 случай (70%) непосредственно связан с коронавирусной инфекцией или ее осложнениями. Данный показатель выше, чем в предыдущий и последующий года: 2020 год – 12 случаев, из них 8 (66,7%) от COVID-19, в 2022 году – 13 случаев, где 2 (15,4%) – это исходы коронавирусной инфекции [27].

Эксперты мирового сообщества отмечают увеличение частоты госпитализации беременных в ОРИТ и смертельного исхода у данной категории пациентов во время второй волны пандемии. В период первой волны пандемии частота госпитализации в ОРИТ беременных практически не отличалась от таковой у небеременных женщин репродуктивного возраста (0,19 % против 0,25 %), при этом в период второй волны пандемии эти значения составляли уже 0,6 % против 1,2 %. Возможно, это связано с более выраженной патогенностью циркулирующего штамма вируса (первая волна – это штамм «альфа», вторая волна – штамм

«дельта»), а также увеличением общего числа тестирований, в том числе среди беременных [170].

1.2. Особенности заболеваемости респираторными вирусными заболеваниями у беременных в допандемийный период

Молекулярная структура коронавирусов была получена D. Tyrrel и M. Bynde в 1965 году от больного с клинической картиной ОРЗ. В таксонометрической иерархии семейство Coronaviridae состоит из подсемейств Coronavirinae и Torovirinae. Возбудители последнего подсемейства включают в себя возбудителей инфекционного заболевания рыб и млекопитающих. Подсемейство Coronavirinae содержит в себе 4 рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus. Ключевую позицию занимают возбудители Betacoronavirus, куда относятся возбудители атипичной пневмонии (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), которые заставили повысить уровень инфекционной опасности в мире [26].

Во главе вирулентности этих вирусов выступают S и M-белок, находящиеся на поверхности вириона и вступающие во взаимодействие с клетками-мишениями. Тримеры S-белка образуют теломеры, которые при электронной микроскопии напоминают «корону». Коронавирусы обладают самой длинной последовательностью РНК среди известных РНК-содержащих вирусов. Особенности транскрипции геномного аппарата этого возбудителя приводят к высокой способности к изменчивости, адаптации к изменяющимся условиям среды. Основной клеткой мишенью вирусов являются эпителиоциты и макрофаги, эпителиальная оболочка которых тропна к взаимодействию с S-белком вируса.

Как правило, КИ входит в структуру сезонной заболеваемости и составляет примерно 12,4 % от всех случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Характер течения заболевания схож с течением ОРЗ. Дети болеют чаще, примерно в 5-7 раз. Механизм передачи инфекции – воздушно-капельный, фекально-оральный и

контактный. Источник инфекции – больной человек (с развернутой клинической картиной или в инкубационном периоде).

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), возбудителем которого является вирус SARS-CoV, впервые был выявлен у пациента в ноябре 2002 года в Китае (провинция Гуандун). Уже к августу 2003 года специалисты ВОЗ в своем докладе отметили выявление ТОРС у 8492 человек в 30 странах мира. Смертность в период той вспышки заболеваемости составила 10,9 % (916 погибших от причин, непосредственно связанных с ТОРС). Самое большое число случаев было выявлено в Китае, Сингапуре и Канаде. В России единственный случай ТОРС был выявлен в Благовещенске у мужчины, который вернулся из Китая.

В литературе не так много данных относительно заболеваемости ТОРС у беременных. В своей работе S. F. Wong, K.M. Chow и M. de Swiet описывают 10 случаев ТОРС у беременных, которые были пролечены в специализированной клинике принцессы Маргарет в Гонконге. Заболевание протекало тяжело: 2 пациентки (28 %) умерли, 4 другим (57 %) потребовалась госпитализация в ОРИТ с последующим переводом их на ИВЛ [134]. С учетом этих ограниченных данных, можно сделать предварительный вывод о том, что заболевание протекало тяжелее, чем в целом в популяции.

Ближневосточный респираторный синдром (БВРС), возбудителем которого является коронавирус MERS-CoV, был диагностирован у побывавших в Саудовской Аравии людей. Этот диагноз был выставлен ретроспективно в апреле 2012 года. По результатам эпидемиологического мониторинга в 2013 году, ВОЗ проинформировало о 145 подтвержденных случаях БВРС. Смертность от этого заболевания составила 42,8 % (62 смертельных случая, связанных с БВРС). 80 % от всех случаев заражения приходится на Саудовскую Аравию. Но уже к февралю 2016 года ВОЗ в рамках ежегодного доклада сообщила о 1380 случаях заражения. Из части, касающейся доступной информации, известно, что не менее, чем у 179 женщин репродуктивного возраста был выявлен БВРС, при этом 16 из них умерли (8,9 %). A. Assiri, G. Abedi, M. Almasri и др. рассмотрели в своей работе 5 подтвержденных случаев БВРС в Саудовской Аравии у беременных [118]. Авторы

обращают внимание на крайне тяжелое течение заболевания: 2 пациентки (40 %) погибли, 2 пациенткам потребовалось проведение ИВЛ продолжительностью 5 и 28 суток. При анализе клинического течения заболевания отмечается, что все пациентки заболели во II-III триместре беременности, позднего обращения за медицинской помощью не выявлено.

Особую настороженность среди медицинского сообщества вызывает заболеваемость гриппом у беременных. Самым опасным является вирус гриппа А, так как он обладает наибольшей возможностью к изменчивости в зависимости от реакции иммунитета восприимчивого организма, что способствует и значительному его распространению. Вирус гриппа типа А подразделяется на несколько подгрупп в зависимости от строения поверхностных белков: гемагглютинина (обозначаемого латинской буквой Н) и нейраминидазы (N). В соответствии с этой классификацией на данный момент выделено 18 подтипов гемагглютинина и 11 подтипов нейраминидазы [8]. В истории человечества выделяют четыре пандемии гриппа. Испанский грипп, или «испанка», 1918–1920 гг., которым переболел каждый пятый житель планеты, а смертность от него составила 1 % от всего населения планеты на тот момент. Умирали от гриппа или его осложнений тогда и молодые люди. В XX веке пандемия азиатского гриппа (1957–1958 гг.) унесла около 4 миллионов жизней. Меньший масштаб пандемии был связан с началом клинического применения сульфаниламидных противомикробных препаратов и антибиотиков и включение этих препаратов в протоколы лечения гриппа [22]. Greenberg M., Jagobziner H. и др. в своей работе описывают материнскую смертность в Нью-Йорке во время пандемии азиатского гриппа [87]. Они отмечают, что смертность от гриппа или его осложнений среди беременных была достаточно высока и составила 22 абсолютных случая за октябрь и ноябрь 1957 года на пике заболеваемости, что составило 10 % от всех смертельных случаев в этот период. Каждый второй случай среди пациентов младше 50 лет, умерших от гриппа, имел отношение к беременным женщинам. Следующая пандемия произошла уже в XXI веке. В марте 2009 года в Мексике отмечено увеличение случаев тяжелой гриппозной инфекции. Далее подобная картина была зарегистрирована в других странах. Возбудитель инфекции – вирус

«свиного гриппа» (H1N1), который впоследствии ВОЗ классифицировала как вирус гриппа A(H1N1)pdm09 [29]. По всему миру за 2 года пандемии было зарегистрировано 18,4 тысячи смертельных исходов. В структуре заболеваемости этой пандемии выявлено три группы пациентов, наиболее подверженных тяжелому варианту течения заболевания. Это беременные, особенно на поздних сроках гестации, дети до 2 лет и пациенты, страдающие хроническими заболеваниями дыхательной системы. В период пандемии заболеваемость гриппом у беременных в мире составила 8360 случаев на 10 тысяч беременных. Самым опасным осложнением была пневмония, частота регистрации которой, по некоторым данным, достигала 17,5 %, а частота летальных исходов – 2,5 % от общего числа беременных, переболевших гриппозной пневмонией [24].

Особенно следует отметить заболеваемость ветряной оспой у беременных. Возбудителем ветряной оспы является ДНК-содержащий вирус герпеса человека 3-го типа. Данный вирус является одним из самых контагиозных (индекс контагиозности составляет 75–90 %), и 89–96 % людей, переболевших этим заболеванием, – это дети до 14 лет. Ввиду снижения эффективности клеточного звена иммунитета, которое отвечает за длительную иммунологическую память у беременных, частота развития этого инфекционного у данной категории выше, чем в целом в популяции взрослого населения, и составляет 0,1–3 на 1000 беременностей. Первичная инфекция у беременных опасна развитием жизнеугрожающих осложнений (как правило, ветряночной пневмонии), частота развития которых составляет от 1/2000 до 1/10000. Смертность от этого осложнения среди беременных до начала применения ацикловира составляла 41 %, в дальнейшем снизилась до 14 % [2].

Таким образом, беременные являются особой категорией, наиболее подверженной воздействию возбудителей респираторных инфекций, и относятся к группе риска развития тяжелой формы заболевания, вплоть до смертельного исхода.

1.3. Физиологические изменения в организме беременной, предрасполагающие к повышенной чувствительности к возбудителям респираторных вирусных инфекций

В организме беременной происходят комплексные изменения функционирования систем органов для подготовки к вынашиванию плода и родам. По мере увеличения срока гестации и приближению к дате родов, эти изменения становятся структурнее, что делает данную категорию населения более подверженной влиянию в том числе респираторных вирусных заболеваний.

Изменения в системе кровообращения при беременности связаны с анатомическими и физиологическими перестройками сердца. Общая масса миокарда, его сократительная способность и податливость камер сердца увеличиваются. За счет этого увеличивается ударный объем, а в совокупности с увеличением частоты сердечных сокращений при беременности увеличивается сердечный выброс на 30–50% – с 4 до 6 л/мин [63]. Перестройка работы сердца происходит в основном к концу I триместра, но затем до момента родов она практически не претерпевает каких-либо изменений. Одной из причин увеличения сердечного выброса (СВ) является компенсация увеличенного маточного кровотока. Общий транспорт крови через матку увеличивается в 10 раз (от 2 % СВ – у небеременных женщин до 17 % СВ в III триместре). Также увеличивается почечный кровоток – до 50 % от СВ, в то время как кровоток в печени и головном мозге не изменяется. При сравнении многорожавших и небеременных женщин отмечается увеличение СВ у первых (5,6 против 5,2 л/мин) и увеличение ударного объема [72]. За счет того, что во время беременности в матке концентрируется достаточно большой объем крови, ее называют «периферическим сердцем». При каждом сокращении матки во время родов в кровеносное русло выбрасывается до 500 мл крови. Происходит так называемая «маточная аутотрансфузия». На фоне увеличения СВ происходит снижение общего сосудистого сопротивления, в том числе в сосудах малого круга кровообращения. К концу II триместра отмечаются самые минимальные значения сосудистого сопротивления, которые приводят к

физиологической гипотензии. В дальнейшем этот показатель повышается и ближе к родам принимает значения до беременности [149]. К 32-й неделе увеличивается объем циркулирующей крови на 40–50 % по сравнению с объемами циркулирующей крови у небеременных. Это происходит, в основном за счет увеличения объема жидкости, при этом синтез сывороточных белков плазмы, форменных элементов крови не увеличивается, что приводит к снижению внутрисосудистого коллоидно-осмотического давления и формированию гемодиллюционной анемии. Хотя точное происхождение увеличения объема крови до конца не изучено, предположительным механизмом такого явления может быть опосредованная оксидом азота вазодилатация, а также повышенная продукция аргинина, вазопрессина, сопровождаемая повышением минералокортикоидной активности, что приводит к задержке воды и натрия [63]. Такая гиперволемия считается защитным механизмом от кровопотери и нестабильности гемодинамических показателей во время родов, что дает преимущество беременным в выживании [46]. При этом из-за повышенной растяжимости камер сердца показатели центрального венозного давления (ЦВД) и давление крови в малом круге кровообращения не происходит. Увеличение объема циркулирующей крови стоит учитывать при назначении препаратов. Для получения клинического эффекта от гидрофильных препаратов может потребоваться увеличение дозировки препарата за счет увеличения объема распределения. В то же время препараты, которые в основном связываются с белками плазмы, при обычных дозировках будут более активны за счет формирования относительной гипопротеинемии [63].

Необходимо учитывать изменения в дыхательной системе беременных. Во время беременности под действием эстрогенов утолщается слизистая носа, увеличивается плотность сосудов в ней, что часто приводит к формированию ринита беременных, частых носовых кровотечений [155]. Кроме того, происходит прогестеронаобусловленное увеличение минутной вентиляции легких. За счет увеличения объема матки, осуществляется поддавливание содержимого брюшной полости сверху. Это приводит к увеличению высоты стояния диафрагмы на 4–5 см [142]. Было замечено, что объем грудной полости остается неизменным благодаря

увеличению реберно-костального угла, что и приводит к увеличению ширины грудной полости. Доля участия межреберных мышц, особенно при глубоком форсированном дыхании, уменьшается за счет изменения вектора их движения. Исследователи отмечают, что, несмотря на увеличивающийся объем брюшной полости и растяжение диафрагмы, ее толщина не изменяется на протяжении всей беременности. Вероятно, это обусловлено структурной перестройкой ее мышечных волокон, гипертрофией и подготовкой к родам, так как именно диафрагма создает основное выталкивающее усилие [107]. Снижается функциональная остаточная емкость, остаточный объем легких, резервный объем выдоха за счет высокого стояния диафрагмы. Это может приводить к формированию компрессионных ателектазов базальных отделов легких [166]. Снижение остаточной функциональной емкости может служить фактором гипоксемии во время введения общей анестезии. Жизненная емкость не меняется, так как снижение резервных объемов выдоха компенсируется увеличением резервных объемов вдоха [125].

В газовом составе крови во время беременности повышается парциальное давление кислорода (PaO_2) в артериальной крови до 101–105 мм рт. ст., при этом парциальное давление углекислого газа (PaCO_2) снижается до 28–31 мм рт. ст. Снижение PaCO_2 в крови беременной создает градиент между PaCO_2 на границе маточно-плацентарного барьера и позволяет CO_2 свободно диффундировать от плода через плаценту в маточные сосуды и выводиться через легкие матери [63]. Кроме того, незначительно повышается pH (показатель кислотности крови) артериальной крови матери до – 7,4–7,45, что соответствует легкому респираторному алкалозу. Этот алкалоз частично компенсируется за счет увеличения почечной экскреции бикарбоната, в результате чего уровень бикарбоната в сыворотке крови снижается до 18–21 мэкв/л и приводит к снижению буферной емкости крови [76]. Компенсированный респираторный алкалоз незначительно сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо, способствуя диссоциации кислорода и облегчая его перенос через плаценту.

Система гемостаза особенно подвержена влиянию со стороны внешних воздействий, так как при беременности идет изменение всех звеньев гемостаза в

сторону гиперкоагуляции, что является эволюционным защитным механизмом для профилактики кровотечения. Риск кровотечений велик, когда происходит формирование плаценты и при родах – в процессе отторжения фето-плацентарного комплекса [7]. При контакте ворсин трофобласта с материнской кровью запускается механизм гиперкоагуляционных изменений: активируются естественные антикоагулянты (протеин C и S), увеличивается продукция ингибитора тканевого фактора [163].

КИ у беременных вызывает изменения гемостаза, которые носят в большинстве своем опосредованный характер. Чрезмерная воспалительная реакция вызывает активацию тромбоцитов и эндотелия, что является фактором для формирования тромбов [40]. Происходит одновременная активация коагуляционного и фибринолитических звеньев гемостаза, что клинически может проявляться как тромбообразованием, так и кровотечениями. У женщины с нормально протекающей беременностью риск развития венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО) в 4 раза больше, чем у небеременных [110]. Сочетание факторов инфекции и беременности создает сложности для контроля системы гемостаза со стороны медицинских работников. Ряд исследователей отмечают увеличение вероятности тромбоза у молодых беременных, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, но при этом вероятность кровотечений остается невысокой [120]. Значительное превышение уровня D-димера у пациентов в ОРИТ связано с неблагоприятным клиническим прогнозом [93]. Уровень D-димера у невыживших пациентов был выше, чем у выживших (2,12 мкг/мл против 0,6 мкг/мл). В то же время отмечались повышенные значения этого показателя у беременных с COVID-19 по сравнению со здоровыми беременными – 3,32 мг/л (ДИ [2,18–4,21]) и 9,6 мг/л (ДИ [5,9–12,4]) соответственно [174]. При анкетировании беременных женщин, перенесших КИ в тяжелой и крайне тяжелой форме, выявлен повышенный уровень D-димера, СРБ, в ряде случаев сопровождаемый гиперфибриногенемией [99]. Соответственно, противовоспалительная терапия дексаметазоном и тоцилизумабом будет эффективна и в отношении беременных с коагулопатией [70]. Исследователи из

США при анализе случаев госпитализаций беременных с КИ и сравнении их с небеременными указывают, что ВТЭО в 2 раза чаще выявлялась у беременных; частота артериальных тромбозов – в 3 раза больше; частота перевода в ОРИТ и потребность в ИВЛ у беременных выше в 8 и 13 раз соответственно [49; 53; 105]. Увеличение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в III триместре у беременных с КИ связано с коагулопатиями и повышенным риском послеродового кровотечения. Необходимо оценивать соотношение ПВ к АЧТВ для прогнозирования возможности развития осложнений, связанных с системой гемостаза [64]. Назначение беременным при госпитализации в стационар низкомолекулярных гепаринов (НМГ) позволяет снизить риски возникновения как венозных, так и артериальных тромбозов [57].

Беременность представляет собой серьезную проблему для иммунной системы. С антигенной точки зрения, плод является чужеродным, так как содержит антигены отца. Для вынашивания беременности необходимо, чтобы иммунные реакции беременной становились противовоспалительными, препятствовали отторжению плода и способствовали пассивной передаче антител плоду [138]. По мере развития беременности баланс гормонов и их вклад в иммутные реакции изменяется. Важно отметить, что у беременных подавления иммунитета нет, скорее, их иммутные реакции смешены в сторону противовоспалительного фенотипа, который оказывает воздействие не только на исход беременности, но и на патогенез инфекционного заболевания. Гормональный и иммунологический фон во время беременности необходимы для поддержания нормального развития плода, но также изменяют восприимчивость женщины инфекционным заболеваниям [144; 158].

Имеет объективный статус тот факт, что концентрации стероидных гормонов, включая эстрогены и прогестерон, значительно выше во время беременности, чем в другие периоды репродуктивного цикла у женщин, и их концентрация достигает максимальных значений к третьему триместру. Повышенный уровень прогестерона стимулирует синтез лимфоцитами индуцируемого прогестероном связывающего фактора (ИПСФ) [153]. В норме ИПСФ увеличивается во время беременности и снижается после родов, но при патологическом течении беременности,

сопровождающимся преждевременными родами, абортом или гипертонией, концентрация ИПСФ низкая [167]. ИПСФ способствует дифференцировке CD4+ Т-клеток в хелперные Т-клетки 2-го типа (Th2), которые секретируют высокие концентрации противовоспалительных цитокинов, включая IL-4, IL-5 и IL-10 [156].

Нормально протекающая беременность связана с повышением продукции IL-4 и IL-10, снижением IL-2 мононуклеарными клетками периферической крови, а также снижением продукции IFN- γ , что наиболее заметно в третьем триместре беременности. Провоспалительные цитокины, а именно IFN- γ и TNF- α , способны повреждать плаценту и развивающийся плод либо напрямую, либо путем активации цитотоксических клеток – естественных киллеров (NK) или Т-клеток [50].

Во время беременности происходит противовоспалительная поляризация иммунных клеток и у макрофагов. В воспалительной среде тканевые макрофаги матки развиваются воспалительный фенотип (часто называемый макрофагами M1), который характеризуется повышенной секрецией воспалительных цитокинов, IL-12 и TNF- α [123]. Макрофаги, дифференцирующиеся в среде, в которой преобладают цитокины, зависящие от Th2 (IL-4, IL-10 или IL-13), или под воздействием высоких концентраций глюкокортикоидов, развиваются противовоспалительный фенотип (называемый макрофагами M2). [123]. У женщин со здоровой доношенной беременностью наблюдается повышенная M2-поляризация децидуальных макрофагов по сравнению с женщинами с преждевременной беременностью [123].

В основе патологии респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19, предполагается, лежит механизм нарушения регуляции выработки цитокинов и хемокинов, а также избыточный приток иммунных клеток и повреждение легких [4; 128]. Во время пандемии гриппа в 2009 году по сравнению с женщинами в послеродовом периоде и небеременными женщинами у беременных женщин был зафиксирован более низкий уровень циркулирующих антител IgG2, которые, как предполагается, обладают протективными свойствами от вторичных бактериальных инфекций после заражения гриппом [10; 157]. Снижение IgG2 связано с тяжелым течением гриппа и нарушением регуляции иммунного ответа [78]. В некоторых работах указано, что у беременных репликация вируса в легких выше, чем у

небеременных женщин, хотя в экспериментальных исследованиях на животных показано отсутствие влияния беременности на репликацию вируса [81]. Также в экспериментальных работах на мелких животных продемонстрирована связь повышенной смертности у беременных самок мышей с большей индукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая TNF- α , в легких после инфекции [81]. Беременные самки мышей также имеют большее количество легочных макрофагов и регуляторных Т-клеток, а количество CD8+ Т-клеток и уровень нейтрализующих антител по сравнению с небеременными самками не изменились [81]. В то же время было обнаружено, что повышение эстрadiола у небеременных самок мышей снижает, а не увеличивает тяжесть инфекции, вызванной вирусом гриппа А, что свидетельствует о возможной негормональной этиологии утяжеления гриппа во время беременности [143]. Поскольку гормональный и иммунологический фон беременных значительно отличается от гормональной среды небеременных женщин, то эти женщины должны рассматриваться отдельно при анализе течения заболевания и эффективности его лечения [103].

1.4. Клиника, диагностика и интенсивная терапия коронавирусной инфекции у беременных

Клиника и диагностика КИ у беременных сложностей не составляла. Любая пациентка с признаками ОРЗ с учетом сложившейся эпидемиологической обстановки считалась зараженной COVID-19. Проводимый перечень лечебно-диагностических мероприятий был направлен на подтверждение или опровержение этого факта.

Наиболее распространенными симптомами у пациенток с COVID-19 в общей популяции были кашель (84 %), лихорадка (80 %), миалгия (63 %), озноб (63 %), усталость (62 %), головная боль (59 %) и одышка (57 %) [75]. В исследовании показано, что лихорадка (75,5 %) и кашель (48,5 %) были наиболее распространенными клиническими симптомами, наблюдавшимися как у беременных

женщин, так и у небеременных пациенток с COVID-19. За ними следовали миалгия и озноб у беременных женщин, расстройство вкуса и утомляемость у небеременных пациенток. У беременных женщин с COVID-19 лихорадка проявлялась с той же вероятностью, что и у небеременных женщин с COVID-19, однако у них реже наблюдались кашель, усталость, боль в горле, головная боль и диарея. Другие метаанализы также сообщали о лихорадке и кашле как о наиболее распространенных проявлениях COVID-19 у беременных женщин [55; 58; 67].

Результаты применения методов визуализации поражения легких у беременных пациенток с COVID-19 схожи с небеременными пациентками. У беременных женщин чаще встречалось поражение легких по типу «матового стекла», чем консолидация. По данным метаанализа сообщается, что данный тип поражения легких является наиболее распространенным у беременных пациенток [58]. В другом исследовании были ретроспективно проанализированы и сравнены клинические параметры и параметры визуализации у беременных и небеременных пациенток с COVID-19. Результаты показали более высокую частоту консолидации, включая смешанное с консолидацией диффузное поражение по типу «матового стекла» и полную консолидацию в группе беременных по сравнению с небеременными взрослыми [51].

Из лабораторных проявлений КИ наиболее распространенными являлись повышение уровня СРБ (73,6 %), снижение уровня альбумина (62,9 %), увеличение скорости оседания эритроцитов (61,2 %), снижение уровня эозинофилов (58,4 %), повышение уровня интерлейкина-6 (53,1 %), лимфопения (47,9 %) и повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (46,2 %) [104]. Лейкопения, лимфопения, повышение уровня ЛДГ, СРБ и ферритина также были наиболее распространенными лабораторными признаками среди пациентов с COVID-19 в другом исследовании [77]. По сравнению с небеременными женщинами с COVID-19 у беременных пациенток наблюдались аналогичные изменения лабораторных показателей, такие как изменение количества лейкоцитов и тромбоцитов (увеличение или снижение), повышенные уровни СРБ и D-димера. Наиболее частыми лабораторными результатами у беременных пациенток в свою очередь

были нейтрофилия, лимфопения и повышенный уровень СРБ. У беременных женщин была обнаружена более высокая доля лейкоцитоза и тромбоцитопении, но более низкая вероятность повышенного уровня СРБ по сравнению с небеременными пациентками. Уровни D-димера были повышенены в обеих группах, но были выше у беременных женщин (3,5 мкг/мл против 2,5 мкг/мл). О лимфопении и повышенном уровне СРБ также сообщалось в разных мета-анализах беременных пациенток [55; 58]. Результаты еще одного исследования показали, что повышенные маркеры воспаления, такие как лейкоциты, нейтрофины, СРБ, прокальцитонин и D-димер, были значительно выше у беременных женщин, тогда как среднее процентное содержание лимфоцитов было ниже, чем у небеременных женщин [52]. Физиологические изменения лабораторных показателей во время нормальной беременности могут влиять на интерпретацию показателей беременных женщин с COVID-19. Повышенное количество лейкоцитов, особенно нейтрофилов, лимфоцитопения и тромбоцитопения являются обычными при здоровой беременности [129]. Кроме того, показатели СРБ у беременных женщин выше, чем у небеременных, и могут еще больше повышаться ближе к родам [154].

Интенсивная терапия КИ у беременных является многокомпонентной. Одним из этих компонентов является противовирусная терапия. Согласно методическим рекомендациям, единственным разрешенным препаратом при прогрессирующей беременности является рекомбинантный интерферон альфа-2b для интраназального применения в виде капель или спрея [20]. Рекомбинантный интерферон альфа-2b представляет собой водорастворимый белок, содержащий в себе генно-инженерный плазмидный гибрид, который кодирует лейкоцитарный интерферон альфа-2b человека. Препарат усиливает как клеточное звено иммунитета, так и гуморальное. Назначается до 6 раз в сутки по 1–2 капли (1–2 впрыскивания) в каждую ноздрю. Другая противовирусная терапия может назначаться, но при этом должен учитываться факт превосходящей пользы для матери потенциального риска для плода. Одним из назначаемых препаратов этой группы является ремдесевир, который был первым одобренным FDA (Food and Drug Administration) противовирусным препаратом для лечения COVID-19 у взрослых и детей. Его

механизм действия заключается в ингибировании РНК-зависимой РНК-полимеразы при репликации вируса [161]. Влияние ремдесевира на беременных изучалось во время вспышки лихорадки Эболы в Центральной Африке. Какие-либо побочные эффекты на здоровье матери и плода выявлены не были [61]. В отношении эффективности и безопасности ремдесивира у беременных с COVID-19 авторы указывают на обнадеживающие результаты по скорости выздоровления и отсутствию неблагоприятных исходов беременности в случаях применения ремдесивира после первого триместра [59; 89]. Burwick R.M. et al. сообщили об отсутствии побочных эффектов у женщин, а также отсутствии случаев смерти плода или матери, связанных с применением препарата [59]. Некоторые данные свидетельствуют о хорошей переносимости препарата в последние два триместра беременности, в то время как о применении препарата в первом триместре данные менее ясны [106]. Ввиду того, что недостаточно данных об использовании ремдесивира, необходимо информировать беременных женщин о риске, связанном с приемом лекарств. Рекомендуемая дозировка для пациентов старше 12 лет составляет разовую дозу 200 мг внутривенно в первый день, затем 100 мг/сут в течение 5–10 дней [26]. Противовирусная терапия в послеродовом периоде проводится по общим правилам. Для безопасности новорожденного прекращается кормление грудью. Основным противовирусным препаратом, назначаемым в послеродовом периоде, является фавипиравир. Этот препарат, метаболизируясь в крови до рибозилтрифосфата фавипиравира, избирательно ингибирует РНК- зависимую РНК-полимеразу, участвующую в репликации вируса гриппа. Была доказана эффективность данного препарата и в отношении вируса SARS-CoV-2, что обеспечило его включение в клинические рекомендации по лечению COVID-19. Доказанный тератогенный эффект фавипиравира не позволяет его применять при беременности и ее планировании. Препарат применяется в виде таблетированных форм. Его дозировка рассчитывается в зависимости от массы тела: в дозе 1,6–1,8 г в 1-й день, далее по 600-800 мг 2 раза в сутки со 2-го по 10-й день лечения [15; 26].

Важнейшим компонентом интенсивной терапии КИ у беременных является гормональная противовоспалительная терапия. Согласно действующим

рекомендациям, кортикостероиды должны назначаться беременным при проведении им респираторной поддержки, при этом их назначение должно сочетаться с антикоагулянтной терапией препаратами группы НМГ. Длительность применения – 10 дней, при этом последующей снижающей дозировке не требуется. В других источниках существуют значительные разногласия о том, когда следует назначать кортикостероиды [54].

Беременные пациентки с тяжелыми формами инфекции COVID-19, которым требуется дополнительно проведение кислородотерапии или вентиляционной поддержки, должны получать системные кортикостероиды; согласно рекомендациям RCOG, можно применять преднизолон перорально или гидрокортизон внутривенно в течение 10 дней или до выписки из больницы – в зависимости от того, что наступит раньше [62]. Если стероиды не показаны для созревания легких плода, можно использовать преднизолон перорально по 40 мг в день (или метилпреднизолон перорально по 32 мг в день) или гидрокортизон внутривенно по 80 мг два раза в день в течение 10 дней или до выписки. И наоборот, если стероиды показаны для созревания легких плода, вводят внутримышечно дексаметазон по 12 мг дважды (с интервалом в 24 часа), сразу после чего вводят преднизолон перорально по 40 мг один раз в день или гидрокортизон внутривенно по 80 мг два раза в день, в общей сложности в течение 10 дней или до выписки – в зависимости от того, что наступит раньше [65].

При проведении кортикостероидной терапии необходим контроль уровня глюкозы крови у пациентки [20; 65].

Применение препаратов, блокирующих действие ИЛ-6, стало актуально в пандемию КИ. Изначально активные инфекционные заболевания были противопоказанием для назначения препаратов этой группы. Выяснение фактора «цитокинового шторма» как решающего в утяжелении инфекции (поражение легких и прогрессирование полиорганной недостаточности) стало поводом для начала применения тоцилизумаба в качестве упреждающей противовоспалительной терапии. Официально препарат не был зарегистрирован как препарат для лечения COVID-19 и применялся в клинической практике off-label в случаях с наиболее

тяжелым течением заболевания, в сочетании с кортикостероидами и респираторной поддержкой [36]. Тоцилизумаб – это моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. Тоцилизумаб был первым антителом, предложенным в качестве терапии для пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19 [73]. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 8 мг/кг, вводимая внутривенно, максимум – 800 мг. Если после первой дозы улучшения не наблюдается, можно ввести вторую дозу через 12 часов [111].

Из-за исключения беременных женщин из клинических испытаний имеется мало исследований по применению этого препарата во время беременности в допандемийный период. Abdullah S. et al. описали случай с двумя беременными женщинами в последнем триместре беременности, которые получали тоцилизумаб по поводу тяжелой формы дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19. У обеих женщин наблюдалось немедленное улучшение течения респираторной инфекции без каких-либо последствий для плода [36]. Более того, в обзоре авторов Jorgensen S.C, Lapinsky S. E. сообщалось о применении тоцилизумаба в нескольких случаях в течение третьего триместра у беременных в критическом состоянии. Все беременности привели к живорождению, но дальнейшее состояние новорожденных в работе не описано [100]. Был зарегистрирован один случай прогрессирования цитомегаловируса у матери с врожденной инфекцией [147]. В исследованиях по лечению ревматоидного артрита среди пациентов, длительно получавших тоцилизумаб, было выявлено дозозависимое увеличение частоты вторичных оппортунистических инфекций [151]. В клинических испытаниях тоцилизумаба при COVID-19 этого не наблюдалось [162].

Целесообразность назначения препарата необходимо оценивать специалистами междисциплинарной команды, чтобы в случае течения тяжелой формы COVID-19 у беременной упредить или купировать клинические проявления «цитокинового шторма». Тоцилизумаб может проникать через плаценту, особенно при введении в течение третьего триместра, и может увеличить риск преждевременных родов. Несмотря на это, в ряде работ никаких последствий для плода не наблюдалось [111; 121; 130].

Антикоагулянтная терапия и тромбопрофилактика у беременных с коронавирусной инфекцией является ключевым звеном терапии. Препаратором выбора является низкомолекулярный гепарин. Он представляет собой гликозаминогликан, который предотвращает образование тромбов и способствует растворению сгустков в крови. Он связывает и активирует антитромбин III, который затем инактивирует тромбин, фактор Xa и другие протеазы, подавляя свертывание. Из-за своей высокой молекулярной массы низкомолекулярный гепарин не проникает через плацентарный барьер, и его применение считается безопасным во время беременности и грудного вскармливания [33; 74].

С начала пандемии COVID-19 было хорошо известно, что пострадавшие пациенты подвергаются высокому риску развития тромбоэмбологических осложнений [133]. С учетом того, что беременность является протромботическим состоянием, всем женщинам, поступившим с подтвержденной или подозреваемой инфекцией COVID-19, назначаются профилактические дозы низкомолекулярного гепарина. В некоторых исследованиях рекомендуют назначать НМГ в лечебных дозировках, а продолжительность увеличивать от 7–14 дней до 6 недель после родов в зависимости от наличия факторов риска венозной тромбоэмболии [94; 85]. Таким образом, назначение гепарина беременной и роженице с COVID-19 следует определять с учетом тяжести инфекции, сопутствующих заболеваний, близости к родам и того, находится ли женщина на стационарном лечении или дома [113]. По жизненным показаниям со стороны матери возможно проведение других, более «агрессивных» методов антикоагулянтной терапии, включающих в себя тромболитическую терапию, внутривенную инфузию нефракционированного гепарина. В послеродовом периоде при уверенности в хирургическом гемостазе и отсутствии причин акушерского коагулопатического кровотечения антикоагулянтная терапия проводится по общим показаниям [12].

Рекомендации по введению внутривенного иммуноглобулина человека (ВВИГ) при терапии COVID-19 во время беременности крайне ограничены, что связано с их исключением из крупных рандомизированных клинических исследований. Отмечается эффективность лечения аутоиммунных заболеваний у

беременных при назначении ВВИГ [86]. Авторы в своей работе отмечают безопасность и переносимость ВВИГ во время беременности. Более того, несмотря на тяжелую или критическую форму COVID-19, у всех пациенток и их новорожденных были отличные исходы, а сроки госпитализации были короче, чем у пациенток со схожим клиническим течением заболевания. Из четырех пациенток с тяжелой формой COVID-19, трем потребовалось проведение искусственной вентиляции легких. Несмотря на очень высокую тяжесть заболевания и гипоксемию, у всех пациенток были положительные результаты лечения ВВИГ без каких-либо неблагоприятных последствий для них или их младенцев, и они были выписаны из больницы домой в среднем через 15 суток лечения в стационаре. Все четыре пациентки перенесли ВВИГ-терапию без каких-либо побочных эффектов (включая головную боль), без осложнений во время беременности или самого заболевания COVID-19. Схема применения ВВИГ соответствовала 0,5 г/кг (скорректированная масса тела) вводимого препарата ежедневно в течение 3 суток [47]. Беременность приводит к относительному снижению иммунитета, что повышает риск развития тяжелой формы заболевания COVID-19 и неблагоприятных исходов для матери и плода [112]. Предыдущие проспективные клинические испытания с использованием ВВИГ-терапии инфекции COVID-19 были неоднозначными, с некоторыми благоприятными результатами [95; 159], однако недавнее исследование не показало никакой пользы их применения [96]. Ведутся серьезные споры о том, что для некоторых групп пациенток с COVID-19 терапия ВВИГ может быть эффективна [102; 171]. Конкретный механизм лечебного действия ВВИГ при COVID-19 неизвестен. Возможно, он связан с уменьшением эндотелиальной дисфункции за счет протективного действия на эндотелий капилляров, с созданием препятствий воспалению и развитию синдрома капиллярной утечки [173].

Купирование дыхательной недостаточности осуществляется за счет проведения респираторной терапии. Согласно действующим рекомендациям, с этой целью осуществляется пошаговый алгоритм [6]. Применение высокопоточной назальной оксигенации (ВПНО) сопряжено с максимальным субъективным комфортом для пациенток. Согретый и увлажненный воздух не вызывает сухости

слизистых. Проведение ВПНО позволяет без приостановки процедуры, осуществлять прием жидкости и пищи, общаться с медицинским персоналом. В некоторых случаях возможно сочетание неинвазивных методик, включающих в себя проведение ВПНО. При таком сочетании неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ) проводится непродолжительными сеансами, позволяющими извлечь пользу из процедуры для дыхательной системы и нивелировать ее недостатки, а именно: сдавливание маской лица, формирование пролежней от маски, индивидуальный подбор маски, невозможность приема пищи и жидкости. Было показано, что внедрение НИВЛ снижает потребность в эндотрахеальной интубации и смертность среди взрослых пациентов с острой дыхательной недостаточностью различной этиологии [25]. Однако существуют клинические опасения, что длительное применение НИВЛ без существенного улучшения может отсрочить интубацию и инвазивную искусственную вентиляцию легких. Из-за невозможности контролировать минутную вентиляцию легких с помощью НИВЛ пациенты с прогрессирующими проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) могут быть подвержены волюмотравме (за счет большого дыхательного объема). Исследование LUNG SAFE показало, что использование НИВЛ связано с более высокой смертностью в отделении интенсивной терапии, чем у тех, кто получал соответствующую контролируемую инвазивную вентиляцию легких [79]. Напротив, исследование FLORALI продемонстрировало, что у пациентов с острой гипоксемической недостаточностью ($\text{ИО} < 300$) использование ВПНО улучшило 90-дневную выживаемость по сравнению с пациентами со стандартной кислородной поддержкой или неинвазивной вентиляцией легких и снизило частоту интубации у пациентов с гипоксемией средней и тяжелой степени ($\text{ИО} < 200$) [91]. Имеются ограниченные данные о клиническом применении НИВЛ и её эффективности во время беременности. Рутинное использование НИВЛ не рекомендуется из опасений по поводу более высокого риска аспирации (вторичного по отношению к физиологическим изменениям в виде снижения тонуса нижних отделов пищевода, задержки опорожнения желудка, риска аспирации и повышения внутрибрюшного давления) [37; 164]. Однако в литературе более широко описывается рутинное

применение НИВЛ/ВПНО для лечения дыхательной недостаточности при COVID-19 и беременности. В большом систематическом обзоре беременных женщин с COVID-19 частота госпитализации в отделения интенсивной терапии составила 7,2 %, а 15,1 % случаев потребовалось применение НИВЛ [35]. В исследовании COVIDPREG сообщалось, что ВПНО и НИВЛ были успешно применены в качестве единственного метода оксигенации у 51 % критически больных беременных женщин с тяжелой формой COVID-19, при этом 29 % женщин нуждались в нескольких различных методах оксигенации, 39 % от общей численности испытуемых – в интубации и инвазивной вентиляции легких [127]. Эндотрахеальная интубация во время беременности затруднена. Частота неудачных интубаций в восемь раз выше, чем среди небеременного населения [38]. Повышенный отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей, анатомические изменения, связанные с беременностью, и сниженный функциональный остаточный объем легких во время беременности повышают риск осложнения осуществления проходимости дыхательных путей и непереносимости длительных периодов апноэ [122]. Кроме того, положение лежа на спине на поздних сроках беременности и повышенное внутригрудное давление при искусственной вентиляции легких могут привести к значительной гипотензии во время интубации и высокому риску неблагоприятных последствий для матери и плода [45].

Некоторые авторы свидетельствуют об эффективности применения ингаляций экзогенного сурфактанта совместно с неинвазивными методами респираторной терапии [11]. Назначение данного препарата в виде ингаляций с помощью небулайзера в максимально ранние сроки позволяет избежать ухудшения течения дыхательной недостаточности и случаев инвазивной вентиляции легких. Важно и то, что при использовании терапии препаратом не было отмечено побочных действий на организм матери и плода. Основной механизм положительного воздействия сурфактант-терапии заключается в увеличении пула эндогенного сурфактанта, который способен сорбировать на своей поверхности различные патогены, включая вирусы, и способствовать их нейтрализации клетками иммунной системы. Кроме того, восполняется дефицит сурфактанта из-за его повреждения во

время заболевания и при различных состояниях. Некоторые авторы отмечают, что с возрастом при избыточной массе тела, при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях также возникает эндогенный дефицит сурфактанта, вследствие изменения его свойств и повышенного разрушения. В отношении данной категории людей сурфактант-терапия будет особенно актуальной [19].

К сожалению, в тяжелых случаях неинвазивные методики не позволяют справиться с нарастающей гипоксемией. В данном случае требуется применение инвазивной вентиляции легких. Проведение данной процедуры у беременных имеет свои особенности. Воздействие возбудителя КИ происходит за счет двух компонентов. Первый компонент – это вызванное вирусом прямое повреждение альвеолярного эпителия, сопровождающееся нарушением межклеточных соединений и развитием внутриальвеолярной воспалительной реакции [169], что приводит к потере целостности альвеолярного эпителиального барьера. Второй компонент – это разрушение эндотелия из-за нарушения проницаемости микрососудов, значительной тромботической нагрузки и микроциркуляторной дисфункции с системным воспалением. При патологоанатомических исследованиях пациентов, умерших от COVID-19, выявляют как классическую форму ОРДС, характеризующийся диффузным повреждением альвеол, образованием гиалиновой мембранны и повреждением клеточной стенки альвеол, так и выраженный внутрикапиллярный тромбоз в легких и мелких легочных артериях [43; 44]. Фенотип CARDs L-типа был описан как уникальный подтип CARDs с нормальной податливостью дыхательной системы, но с тяжелой гипоксемией, обусловленной несоответствием вентиляционно-перфузионной системы из-за сужения легочных сосудов [66; 145]. Некоторые клиницисты утверждают, что CARDs L-типа является более ранней стадией CARDs и в дальнейшем может прогрессировать до H-типа (классические признаки ОРДС), проявляющегося плохой податливостью дыхательной системы, увеличением массы легких и невоздушными участками, зависящими от силы тяжести [68]. Важно отметить, что нет официальных рекомендаций и протоколов проведения ИВЛ у беременных и женщин в послеродовом периоде [68]. На данный момент как Американский колледж

акушеров и гинекологов (ACOG), так и Общество медицины матери и плода (SMFM) рекомендуют «подход к стратегии защиты легких» с целевым показателем насыщения >95 % для всех критически больных беременных женщин [137]. Стратегия ИВЛ, обеспечивающая оптимальную защиту легких во время беременности, требует дальнейшего изучения. Существуют значительные различия в распределении воздушности легких в зависимости от силы тяжести и зоны ателектазирования, от смещения вверх диафрагмы, расширения подреберного угла и базового снижения функциональной остаточной емкости легких [84; 108]. Применение метода искусственной вентиляции легких с низким дыхательным объемом сопровождается допустимой гипоксией и гиперкапнией. Уровни безопасного допустимого порога снижения показателей PaO_2 и PCO_2 во время беременности неизвестны, но ограничены клиническим состоянием матери и плода. Мнение экспертов предполагает, что целевые показатели PaO_2 во время беременности должны составлять не менее >70 мм рт. ст., $\text{SpO}_2 > 95\%$ [88; 117].

Допустимая гиперкапния и пороговые значения pCO_2 также являются важными факторами, учитывающими применяемую стратегию вентиляции легких при ОРДС во время беременности. Гиперкапния и ацидоз у матери и, соответственно, плода приводят к смещению кривой оксигемоглобина вправо, ограничению связывания молекул кислорода с гемоглобином плода и нарушению оксигенации плода [172]. Положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) является важной стратегией защиты легких при ОРДС, которая не только помогает поддерживать адекватную оксигенацию, поддерживает альвеолы в открытом состоянии, но и предупреждает их спадение и самоповреждение (концепция «открытые легкие»). В отличие от классического ОРДС, легочное повреждение при COVID-19 сопровождается тяжелой гипоксемией, связанной с несоответствием вентиляционно-реперфузионных отношений из-за микрососудистых тромбов, при этом комплайнс легких остается в пределах нормы. Таким образом, некоторые исследователи утверждают, что стратегия с высоким уровнем ПДКВ при COVID-19 имеет ограниченную пользу [145], при этом небольшие исследования не показали

дополнительной клинической пользы от поддержки с высоким уровнем ПДКВ [60; 131].

Во время беременности стратегия ИВЛ с высоким уровнем ПДКВ обычно считается спорной. При стратегии с высоким уровнем ПДКВ альвеолярное восстановление может принести некоторую пользу, особенно учитывая низкий функциональный остаточный объем легких. Однако беременные пациентки подвержены риску значительных изменений гемодинамики, особенно на поздних сроках беременности при высоких значениях ПДКВ [42; 165]. Артериальная гипотензия с последующим шоком у матери и плода может быть результатом нарушения венозного оттока из-за высокого внутригрудного давления в сочетании со сдавлением нижней полой вены (НПВ) из-за расширяющейся матки. Таким образом, необходимо тщательно учитывать риски и преимущества верхних пороговых значений поддержки ПДКВ и тщательный мониторинг за состоянием матери и плода.

Доказано положительное влияние прон-позиции на клиническое течение ОРДС при коронавирусной инфекции. Положение лежа на животе способствует повышению парциального давления кислорода крови и снижению смертности [135]. Немногочисленные данные свидетельствуют об эффективности правильного применения прон-позиции у беременных, благодаря чему удается снизить диафрагмальную и аортокавальную компрессию из-за увеличенного объема беременной матки [148]. Положение лежа на животе дает возможность улучшить оксигенацию у пациенток с тяжелой гипоксемией, когда следующим этапом является родоразрешение недоношенного ребенка и проведение процедуры экстракорпоральной мембранный оксигенации (ЭКМО) [136]. Очевидно, что положение пациенток лежа на животе на 34-й неделе беременности и более может быть более сложным с технической точки зрения из-за тяжелой матки на позднем сроке беременности и следует тщательно взвесить риски и преимущества родов до положения и в положении лежа. Кроме того, необходимо уделять особое внимание предотвращению аортокавальной компрессии [135]. Wong M. J. et al. сообщили о тринадцати беременных пациентках с тяжелыми формами COVID-19 с поражением

легких, у которых во время госпитализации применялось положение лежа на животе. Ни один сеанс позиционирования на животе не был экстренно прекращен из-за нестабильности гемодинамики матери, ухудшения оксигенации или вентиляции легких или ухудшения состояния плода. У одной пациентки повышение тонуса и сокращения матки в положении на животе привели к изменению положения тела на спине, после чего схватки прекратились. В некоторых случаях могут возникнуть трудности с поддержанием непрерывного наблюдения за плодом в прон-позиции, что может потребовать более раннего возвращения в положение на спине [114].

Крайним шагом в лечении дыхательной недостаточности является протезирование респираторной функции легких с помощью проведения процедуры ЭКМО. Данный метод является спасительным в тяжелых случаях ОРДС, связанных с COVID-19, при тщательной оценке соотношения риска и пользы мультидисциплинарной командой. Беременность сама по себе не является противопоказанием, но увеличение матки и повышенная потребность в кислороде из-за более высокого СВ могут усложнить выбор места введения канюли. Обычно предпочтение отдается яремной вене [137]. Во время процедуры ЭКМО повышается риск кровотечения [82; 83]. Barrantes J. H. et al. описали серию случаев беременных и послеродовых женщин с тяжелой формой COVID-19 и ОРДС, получавших лечение с помощью ЭКМО, сообщив об отличных показателях материнской и неонатальной выживаемости. Все пациентки были успешно деканулированы после ЭКМО и выписаны из больницы, и ни у одного из наблюдавших новорожденных не было лабораторных или клинических признаков COVID-19 [152]. Тем не менее в отчете о клиническом случае, опубликованном в 2022 году, сообщалось о некоторых побочных эффектах процедуры ЭКМО, таких как более высокий риск тромбоэмбологических осложнений, инфекционных заболеваний и неонатальной смертности от респираторных причин [80]. В другой серии случаев из пяти пациенток, перенесших ЭКМО из-за дыхательной недостаточности, сообщалось о более низкой выживаемости, что подчеркивает тот факт, что ЭКМО в третьем триместре возможно, но вероятность развития осложнений выше [48]. Поэтому в

каждом конкретном случае необходимо тщательно сбалансировать риски и пользу, чтобы попытаться избежать или минимизировать серьезные побочные эффекты [80].

Стоит также отметить эффективность других методик экстракорпоральной гемокоррекции при лечении беременных с коронавирусной инфекцией. В литературе представлены данные об эффективности плазмообмена (ПО), который способствует улучшению клинического течения заболевания, хотя в некоторых исследованиях не выявлено статистически значимых различий в группе применения данной методики [109]. ПО корrigирует прокоагулянтные нарушения в системе гемостаза, а также снижает концентрацию циркулирующих цитокинов [146]. Положительное влияние оказывает также универсальная колонка oXiris, которая способна адсорбировать эндотоксины и цитокины [109]. Авторы подчеркивают раннее применение методик (до развития ухудшения клинического состояния), включающее в себя плазмообмен, селективную гемосорбцию цитокинов, каскадную плазмофильтрацию, селективную плазмофильтрацию. Позднее назначение экстракорпорального лечения подразумевает выполнение процедур при развитии синдрома полиорганной недостаточности. В таком случае авторы советуют выполнять продленную вено-венозную гемофильтрацию (ПВВГФ) или продленную вено-венозную гемодиафильтрацию (ПВВГДФ) с использованием растворов с дополнительными сорбционными свойствами, плазмосорбцию в сочетании с гемофильтрацией, гемодиализ на диализаторах со средней или высокой точками отсечения, а также комбинирование диализных методов с плазмообменом. При септическом шоке необходимо рассмотреть вопрос о применении селективной сорбции липополисахаридов (ЛПС). Применение данных методик позволяет упреждающе воздействовать на синдром «цитокинового шторма», а при его развитии – купировать каскад патологических реакций, запускающих развитие синдрома полиорганной недостаточности [16].

Стоит сказать и о некоторых других особенностях интенсивной терапии коронавирусной инфекции у беременных, а именно про антибиотикотерапию. Антибиотики требуют особого упоминания, с учетом их широкого применения на ранних стадиях пандемии. Исследование, проведенное в Ухане, показало, что среди

71 % пациентов, которые получали антибиотики, только у 1 % наблюдалось присоединение бактериальной инфекции [78]. В отчетах указывается, что у 3,5 % беременных пациенток с COVID-19 была бактериальная инфекция при поступлении в стационар. Текущие данные о бактериальных инфекциях у пациентов с COVID-19 ограничены, поэтому необходимо придерживаться сдержанной тактики применения антибиотиков, особенно при поступлении [140]. Перед началом антибиотикотерапии необходимо взять образцы и посевы с определением бактериальной флоры и чувствительности к антибактериальным препаратам, что повышает шансы на выздоровление и снижает риски резистентности [31; 139]. Помимо глобальной угрозы устойчивости к противомикробным препаратам [41], существуют и другие факторы, которые необходимо учитывать перед назначением антибиотиков беременной пациентке. Некоторые антибактериальные препараты, как и большинство лекарств, попадают в кровоток плода через плаценту и могут вызвать пороки развития или другие изменения в зависимости от того, в какой период гестации они вводятся [71]. Эти изменения могут повлиять на организм матери и плода, приводя к ряду заболеваний, включая нарушения развития нервной системы, иммунологические, аллергические и метаболические заболевания, воспалительные заболевания [126]. Первоначально были рекомендованы азитромицин и доксициклин из-за их активности *in vitro* в отношении таких вирусов, как грипп и лихорадка Денге [69]. Азитромицин и цефтриаксон являются наиболее часто используемыми антибиотиками у беременных пациенток из-за их доступности, низкой стоимости и безопасности [139].

Инфузационная терапия и проблема поддержания баланса жидкости при ОРДС являются клинически сложной задачей. Необходимо балансируировать между риском усиления отека легких и риском снижения перфузионного давления в жизненно важных органах при ограничительном подходе к введению жидкости. На животных моделях острого повреждения легких было показано, что повышение гидростатического давления в сосудах усугубляет отек легких, а при снижении давления в сосудах легких альвеолярный отек устраняется [124]. Независимо от способа измерения давления наполнения сосудов консервативное введение

жидкости продемонстрировало увеличение количества дней без ИВЛ, улучшение оксигенации и сокращение количества дней в отделении интенсивной терапии. Однако существенного снижения смертности не произошло. При консервативном введении жидкости во время беременности необходимо учитывать физиологические изменения этого периода, особенности взаимодействия матери и плода (фето-плацентарный комплекс) и поддержание адекватного маточно-плацентарного кровотока в условиях гипоксии матери. Физиологические изменения на поздних сроках беременности и перед родами включают в себя динамические изменения, связанные с сердечным выбросом, системным сосудистым сопротивлением и давлением заклинивания легочных капилляров [45]. Это повышает риск развития отека легких, который в первую очередь обусловлен гидростатическими капиллярными силами [116]. Таким образом, существует определенная клиническая неопределенность при принятии решения об оптимальном объеме введения жидкости.

Таким образом, пандемия коронавирусной инфекции открыла ряд проблем для исследователей по всему миру. До сих пор некоторые звенья патогенеза этого инфекционного заболевания остаются непонятными. В такой ситуации для медицинских работников остается лишь возможность купировать синдромы, при том, что их ведущий патогенетический механизм неизвестен. Глобальные изменения в климате создают предпосылки к развитию других массовых инфекционных заболеваний. Уже сейчас ВОЗ предупреждает о возникновении пандемии «заболевания X». Неизвестны природа этого заболевания, время его возникновения и распространения. Эксперты уверены лишь в том, что это заболевание будет еще более опасным для человечества, чем COVID-19. ВОЗ призывает к готовности к этой возможной ситуации [101].

Такая категория населения, как беременные женщины, всегда представляют собой отдельный «столп» в медицинской практике. Физиологические изменения при беременности, воздействие препаратов на организм матери, тератогенное действие препарата – все эти факторы необходимо учитывать при лечении беременной. Причем при изучении эффективности того или иного медицинского препарата или

метода лечения, беременные почти всегда входят в критерии невключения. Это создает пробел в оценке влияния врачебного вмешательства в организм беременной. Двойная ответственность (за здоровье матери и ее будущего ребенка) накладывает дополнительные сложности в принятии решения в отношении таких пациенток. Каждое назначение должно быть объективизировано и соответствовать требованиям доказательной медицины. Исходя из этого постулата, в лечении беременных пациенток должна участвовать мультидисциплинарная команда. Согласованность действий такой команды обеспечит высокий результат в лечении этой сложной категории пациенток. В существующих клинических рекомендациях, а также в литературе имеется перечень лечебных мероприятий, который должен быть выполнен в отношении беременных пациенток, госпитализированных в ОРИТ. При этом в ряде случаев терапия неоправданно агрессивна, в других (особенно при быстром прогрессировании заболевания) – пассивна и несвоевременна. Отсутствие объективных критериев клинического варианта течения заболевания создает трудности в выборе тактики лечения пациенток. Дополнительным фактором, осложняющим данную ситуацию, является дефицит времени, особенно при массовом поступлении пациенток в ОРИТ [30]. Ключевым моментом в случае крайне тяжелого варианта течения заболевания является упреждающее назначение агрессивных методов лечения, применение которых в акушерской практике не всегда разрешено, но возможно к применению по решению врачебного консилиума. Наличие дополнительного клинического инструмента, подтверждающего такой вариант течения заболевания, позволит оправдать выбранную тактику интенсивной терапии и снизить вероятность дальнейшего прогрессирования заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика диссертационного исследования

Исследование проведено на базе Санкт-Петербургского городского учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» (СПб ГБУЗ «Больница Боткина») в период с сентября 2021 года по декабрь 2022 года. Во время пандемии на территории данного лечебного учреждения, на базе отделения анестезиологии-реанимации с операционным блоком, оказывали помощь беременным с тяжелыми и крайне тяжелыми формами КИ. Общий дизайн работы представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии имени 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. От каждой пациентки до начала исследования было получено добровольное информированное согласие на участие в нем. При невозможности его получения решение о включении/невключении в исследование принималось врачебным консилиумом.

Клиническое исследование №1. Проведено ретроспективное исследование клинического течения тяжелых и крайне тяжелых форм КИ у беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста, находившихся на лечении в стационаре и ОРИТ с 1 января по 31 декабря 2021 года.

Клиническое исследование №2. Проведено ретроспективное исследование, с целью разработки способа прогнозирования неблагоприятного исхода (смерти) у беременных тяжелой и крайне тяжелой формами КИ (получение объективного расчетного показателя – прогностического индекса).

Клиническое исследование №3. Проведен сравнительный анализ клинического течения и интенсивной терапии беременных с КИ. Пациентки были разделены на три прогностические группы, в зависимости от значения прогностического индекса (ПИ). Проведен сравнительный анализ лабораторно-биохимических показателей и частоты применения методов интенсивной терапии в каждой из групп, что, в результате, позволило разработать дифференцированный подход.

Клиническое исследование №4. Проведена оценка эффективности дифференцированного подхода в лечении беременных с КИ в ОРИТ.

Объем выборки соответствовал необходимой мощности исследования, равной 0,8. В общей сложности в диссертационную работу включено 199 пациенток: ретроспективная группа – было проанализировано 145 историй болезни, из них – 83 истории болезни беременных и 62 – небеременных женщин репродуктивного возраста. В проспективное исследование были включены 54 беременные женщины.

2.2. Клиническое исследование №1. Сравнение клинического течения коронавирусной инфекции у беременных пациенток и небеременных репродуктивного возраста

Из общего потока документации пациентов инфекционного стационара были выделены и проанализированы истории болезни беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста. Рандомизация пациенток осуществлена при помощи метода конвертов.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденный диагноз КИ: определение вирусных частиц возбудителя инфекции SARS-CoV-2 в биологических средах (в мазках из носо/ротоглотки и/или бронхиальных смывах/лаваже) методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР);
- клинические признаки тяжелой или крайне тяжелой форм КИ (согласно классификации, указанной в методических рекомендациях по лечению коронавирусной инфекции у беременных [83]);
- наличие подтвержденной прогрессирующей беременности (для группы беременных) – анамнез, данные УЗИ, выписки из женской консультации;
- отсутствие прогрессирующей беременности (для группы небеременных женщин) – анамнестические данные.

Критериями невключения в исследование явились:

- наличие тяжелой сопутствующей патологии, обуславливающей тяжесть состояния, не связанной с КИ и являющейся главной причиной нахождения в ОРИТ;
- наличие онкологической патологии, ВИЧ-инфекции, хронических вирусных гепатитов, врожденных пороков развития, сахарного диабета, не связанного с беременностью, заболеваний центральной нервной системы;
- тяжелая преэклампсия; послеродовое кровотечение, требующее проведение гемотрансфузии;
- состояние после трансплантации органов;
- наличие тяжелой кардиальной патологии, не связанной с коронавирусной инфекцией.

При поступлении в ОРИТ оценивали возраст, индекс массы тела (ИМТ), срок пребывания в ОРИТ, длительность заболевания от момента появления симптомов до госпитализации в ОРИТ, клиническое состояние пациенток, оцениваемое по шкале NEWS2, степень поражения легких, определяемую по данным компьютерной томографии (КТ) в %, применение методов респираторной терапии, определяемое в конце госпитализации в виде значения, где в числителе указывалось количество пациенток, которым применялся данный метод респираторной терапии, а в знаменателе – удельное значение длительности применения данного метода из расчета на одну пациентку. Также оценивали лабораторно-биохимические показатели крови, характеризующие воспалительную реакцию: число лейкоцитов ($\text{млн}/\text{л}$), отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам (индекс НЕЙТРО/ЛИМФ), число эозинофилов ($\text{млн}/\text{л}$), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, Ед/л), С-реактивного белка (мг/л), интерлейкина-6 (ИЛ-6, пг/мл), прокальцитонина (ПКТ, нг/мл), ферритина (мкг/л); показатели гемостаза: уровень тромбоцитов ($\text{млн}/\text{л}$), Д-димер (мкг/мл), фибриноген (г/л), протромбиновый индекс (ПТИ, %), международное нормализованное отношение (МНО), активированное потенцированное тромбиновое время (АПТВ, сек); показатели функции печени: билирубин (мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АлТ, Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АсТ, Ед/л); показатели выделительной функции почек: креатинин (мкмоль/л); показатели газового состава артериальной крови: парциальное давление кислорода (PaO_2 , мм рт.ст.), парциальное давление углекислого газа (PaCO_2 , мм рт.ст.), уровень лактата (ммоль/л), показатели кислотно-основного состояния (КОС): показатель кислотности крови (рН), дефицит оснований (BE, ммоль/л), концентрация гидрокарбонат-аниона (HCO_3 -анион, ммоль/л).

Лабораторно-биохимические показатели оценивали при поступлении в ОРИТ и на 3-е сутки лечения. Такие временные промежутки были выбраны как наиболее точно характеризующие течение инфекционного заболевания у исследуемых групп пациентов.

Комплекс мероприятий интенсивной терапии соответствовал руководящим документам. Для небеременных женщин это временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 9 (26.10.2020 года), версия 10 (08.02.2021 года), версия 11 (07.05.2021 года), версия 12 (21.09.2021 года), версия 13 (14.10.2021 года), версия 14 (27.12.2021 года). Для беременных это методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» – версии 2 (28.04.2020 года), версия 3 (25.01.2021 года), версия 4 (05.07.2021 года), версия 5 (28.12.2021 года). Актуальность версий руководящих документов соответствовала периоду проведения исследования.

2.3. Клиническое исследование №2. Прогнозирование неблагоприятного исхода у небеременных с тяжелыми формами коронавирусной инфекции

Для построения моделей прогнозирования 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-и сутки лечения. Для объективизации оценки течения инфекционного процесса у беременных на фоне проводимой терапии использовали разницу динамических лабораторных показателей (Δ – дельта, определяемая разницей лабораторного показателя за 3-ие сутки и этого же показателя, определяемого при поступлении в ОРИТ). Отрицательное значение Δ свидетельствует об уменьшении абсолютного значения показателя, а положительное – об увеличении, что позволяет сделать предварительные выводы об эффективности лечения. Сравнивали перечисленные

объективные (клинические и лабораторно-биохимические) показатели беременных и небеременных пациенток между собой. Конкретные показатели взяты из предыдущего исследования. Для построения моделей прогнозирования выполнен статистический анализ, результатом проведения которого стало получение формул для расчета прогностического индекса, являющегося объективным показателем тяжести течения заболевания.

2.4. Клиническое исследование №3. Сравнительный анализ клинического течения и интенсивной терапии у беременных с коронавирусной инфекцией

Все пациентки разделены на 3 прогностические группы: 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 лабораторных показателей пациенток

Оценивались мероприятия интенсивной терапии беременных ретроспективной группы, определенные в соответствии с критериями включениями и невключениями, сформулированными в клиническом исследовании №1.

Комплекс мероприятий интенсивной терапии соответствовал руководящим документам, актуальность версий которых коррелировала с периодом проведения исследования.

Интенсивная терапия включала в себя респираторную терапию в соответствии со стратификацией респираторной поддержки в зависимости от физиологических показателей, а именно пошаговый алгоритм ее реализации. При дыхании атмосферным воздухом и снижении показателя насыщения крови кислородом (SpO_2) менее 95% начиналась низкопоточная кислородотерапия (1-й шаг) через носовые катетеры или лицевую маску с мешком-резервуаром. При дальнейшем прогрессировании дыхательной недостаточности переходили ко 2-му шагу, в рамках которого применяли метод высокопоточной назальной оксигенации. Целевые показатели оксигенации поддерживали выставлением концентрации кислорода на вдохе (FiO_2), как правило, от 30 до 100 % и соответствующим значением скорости

потока подаваемой смеси, как правило, 30–60 л/мин. При неэффективности ВПНО переходили к неинвазивной вентиляции легких – 3-й шаг. Первоначальным режимом при НИВЛ выбирали СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) с показателем постоянного давления на уровне 5–7 см водн. ст. и уровнем FiO_2 , равным 50 %. В дальнейшем в зависимости от переносимости метода и показателей газообмена, режим и параметры вентиляции подбирали индивидуально. Четвертый шаг респираторной терапии – инвазивная вентиляция легких (ИВЛ), к которой переходили при неэффективности предыдущих этапов или наличии противоказаний к проведению неинвазивных методик. Во всех случаях режим и параметры вентиляции подбирались в соответствии с концепцией «безопасной» ИВЛ и под контролем показателей газообмена. Условный 5-й шаг подразумевал применение метода экстракорпоральной оксигенации крови. На всех этапах респираторная терапия проводилась прон-позиция – в положении на лежа на животе (в том числе и для беременных) или лежа на боку – при невозможности прон-позиции на животе.

Препаратором выбора этиотропной терапии КИ в группе беременных (при прогрессирующей беременности) был интерферон альфа-2b для интраназального применения (капли или спрей). Родильницам в послеродовом периоде назначали в разных клинических случаях фавипиравир в таблетированном виде по схеме. При его непереносимости назначался ремдесивир в виде раствора для внутривенного введения.

Для патогенетической терапии у беременных был использован тоцилизумаб при прогрессировании дыхательной недостаточности и при клиническом проявлении «цитокинового шторма». Препарат назначали в стандартных дозировках 4–8 мл/кг. При сохранении фибрильной лихорадки и отсутствии эффекта от первого введения препарата через 12 часов осуществлялось его повторное введение в тех же дозировках. Препарат назначали по решению врачебного консилиума с согласия пациентки и как препарат off-label терапии. В случаях, когда получить согласие пациентки было невозможным, тоцилизумаб назначали только по решению врачебного консилиума.

Всем пациенткам проводили гормональную противовоспалительную терапию глюкокортикоидными препаратами. В группе беременных при поступлении в ОРИТ назначали дексаметазон в максимально разрешенных дозировках для беременных с последующим снижением дозы для предупреждения синдрома отмены. В некоторых случаях назначали пульс-терапию метилпреднизолоном.

Антикоагулянтная терапия включала в себя назначение низкомолекулярных гепаринов в лечебных и профилактических дозировках из расчета на массу тела. При развитии тромботических осложнений проводили терапию нефракционированным гепарином (НФГ) в виде постоянной внутривенной инфузии под контролем показателей свертывающей системы. В крайних случаях в качестве жизнеспасающей терапии проводили системный тромболизис. Родильницам в послеродовом периоде (при отсутствии противопоказаний) антикоагулянтную терапию дополняли за счет назначения пероральных непрямых антикоагулянтов.

Антибактериальную терапию выполняли по общепринятым стандартам. При выставлении диагноза пневмонии назначали базовую антибактериальную терапию: цефтриаксон и/или азитромицин. В дальнейшем терапию корректировали в соответствии с клиническим течением заболевания и по результатам посевов биологических сред.

Симптоматическая терапия в обеих группах была одинакова. Тактика инфузионной терапии сведена к осуществлению нулевого гидробаланса или умеренного отрицательного. Избыточное введение жидкости считалось неприемлемым. Преимущественно применяли пероральную регидратацию, при невозможности ее проведения – внутривенный путь введения с контролем показателей волемии (уровень центрального венозного давления, состояние периферической микроциркуляции). Энтеральное питание проводили за счет назначения диетического питания, полиэлементных готовых смесей как путем сиппинга, так и посредством введения через назогастральный зонд.

При повышении артериального давления (АД) назначали гипотензивные препараты, при снижении среднего артериального давления назначали вазопрессорные препараты (препарат выбора – норадреналин).

Основным препаратом для снижения лихорадки в группе беременных был парацетамол (в виде таблеток или инфузии для внутривенного введения). При его неэффективности назначались физические методы охлаждения.

При наличии показаний и диагностики ОРДС, респираторную терапию дополняли ингаляционным введением сурфактанта в дозе 100 мг 2 раза в сутки помошью небулайзера.

Проведение эфферентных методов лечения начинали с проведения плазмообмена. При развитии почечной недостаточности, а также при значительно выраженному течении синдрома системной воспалительной реакции проводили продленную гемодиафильтрацию.

Проведен анализ интенсивной терапии представлен в виде таблицы с указанием частоты применения методов в каждой из прогностических групп и их сравнение друг с другом.

2.5. Клиническое исследование №4. Оценка эффективности дифференцированного подхода в интенсивной терапии коронавирусной инфекции у беременных

На основании проведенного анализа интенсивной терапии был разработан дифференцированный подход. Перечень лечебных мероприятий был разделен на три группы, в соответствии со значением прогностического индекса.

При расчетном отрицательном значении ПИ, что соответствовало группе низкого риска неблагоприятного исхода (группа 1) назначена «базовая» терапия и мониторинг в условиях ОРИТ, включающая в себя проведение респираторной терапии – комбинирование низкопоточной/высокопоточной оксигенации с проведением сеансов 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 антибактериальной терапии назначали цефтриаксон и/или азитромицин. При необходимости в дальнейшем назначенная схема антибактериальной терапии корректировалась. Противовоспалительная

гормональная терапия включала в себя назначение дексаметазона в дозировке 24 мг в сутки на два введения. Тромбопрофилактику проводили препаратами НМГ в лечебных дозировках. Этиотропную терапию выполняли интраназально вводимым интерфероном альфа-2b. Инфузционную терапию применяли в минимальном объеме с включением только объема жидкости для внутривенного введения препаратов. Регидратацию осуществляли преимущественно пероральным введением жидкости.

Значения ПИ от 0 до 0,3139 соответствовали группе 2 – группе среднего риска неблагоприятного исхода, пациентам которой, 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 неэффективности комбинирования неинвазивных методов респираторной терапии переходили к ИВЛ. НИВЛ в качестве монотерапии не применяли. При подборе режимов и параметров показателей ИВЛ исходили из основных принципов респираторной поддержки пациентов с КИ и данных биомеханики дыхания.

Группа 3 – высокого риска неблагоприятного исхода – соответствовала значениям ПИ более 0,3139. В данной группе пациенток был проведен комплекс интенсивной терапии, включающий в себя двукратное введение тоцилизумаба с интервалом в 12 часов в дозировках согласно инструкции, лечебные мероприятия пациенток группы 2, включая пульс-терапию метилпреднизолоном (1000 мг в сутки в виде однократной инфузии в течение 3 суток), а также проведение эфферентной терапии, в виде сеансов плазмообмена в режиме эксфузии 1 объема циркулирующей плазмы с последующим его замещением донорским компонентом с периодичностью 1 раз в двое суток.

С целью оценки эффективности дифференцированного подхода в лечении беременных с КИ в период с 1 января по 31 декабря 2022 года на базе СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина» проведено проспективное исследование. Критериями включения в него были наличие подтвержденной коронавирусной инфекции; клинические признаки тяжелой или крайне тяжелой форм коронавирусной инфекции (согласно классификации,

указанной в методических рекомендациях по лечению коронавирусной инфекции у беременных); наличие подтвержденной прогрессирующей беременности – анамнез, данные УЗИ, выписки из женской консультации. Критериями невключения в исследование явились наличие тяжелой сопутствующей патологии, обуславливающей тяжесть состояния и являющейся главной причиной нахождения в ОРИТ; наличие онкологической патологии, ВИЧ-инфекции, хронических вирусных гепатитов, врожденных пороков развития, сахарного диабета, не связанного с беременностью, заболеваний центральной нервной системы, а также отказ пациентки от участия в исследовании.

Критерием исключения был отказ пациентки от участия в исследовании на любом его этапе. Пациентки также исключались из исследования в том случае, если до истечения 3-х суток лечения в ОРИТ были назначены мероприятия интенсивной терапии, отличные от обозначенного «базового» лечения. Таким образом, в исследование было включено 54 пациентки. На 3-е сутки лечения в ОРИТ производим расчет значения прогностического индекса. В случае поступления пациентки в дневное/вечернее/ночное время срок лечения в ОРИТ возможно округлить в меньшую сторону до момента получения результатов утреннего обследования, по истечении двух суток лечения в ОРИТ. Затем на основе полученных расчетных значений ПИ, пациентки разделены на три прогностические группы, которым было назначено лечение в соответствии с дифференцированным подходом.

В качестве контрольной группы использована ретроспективная группа беременных. Отсутствие различий по основным характеристикам проспективной и ретроспективной групп (Таблица 1), позволило объединить их в одно исследование.

Таблица 1 – Общая характеристика пациенток ретроспективной и проспективной частей исследования

Показатель	Ретроспективная группа, n=83	Проспективная группа, n=54	<i>p</i>
Возраст, лет	35,2 (32,8;38)	32,9 (30;37)	0,32
Срок беременности, нед.	31,8 (28,5;36)	31,4 (29;34,25)	0,86
ИМТ, кг/м ²	31,3 (26,6;34,4)	29,7 (23,1;31,2)	0,1
День болезни при	7,9 (7;9)	8,3 (6;10)	0,56

Показатель	Ретроспективная группа, n=83	Проспективная группа, n=54	p
поступлении в ОРИТ			
Процент поражения легких по КТ при поступлении в ОРИТ, %	53 (45,5;68,5)	44 (35;55)	0,1
SOFA, баллы	3 (1;4)	3(0;3)	0,15

p – критерий статистической значимости, определенный с помощью теста Манна–Уитни

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. Далее внутри групп среднего и высокого риска выделены подгруппы. Группа среднего риска неблагоприятного исхода разделена на три подгруппы (рисунок 2): группа 2А – пациентки среднего риска развития неблагоприятного исхода, которым проводилась только «базовая» терапия (ретроспективная группа); группа 2Б – пациентки, которым, кроме «базового» лечения, был назначен ингаляционно сурфактант (ретроспективная группа); группа 2В – пациентки, которым назначали ингаляционно сурфактант и однократное введение тоцилизумаба (проспективная группа). В группе пациенток высокого риска неблагоприятного исхода выделены следующие подгруппы (рисунок 3): группа 3А – пациентки, которым было назначено в дополнение к «базовому» лечению и лечению, соответствующему среднему риску неблагоприятного исхода, двукратное введение тоцилизумаба. Группа 3Б – пациентки с лечением, назначенным группе 3А с проведением курса пульс-терапии метилпреднизолоном. Группа 3В – пациентки, которым проводилась комплексная терапия, включающая перечень лечебных мероприятий группы 3Б и проведение сеансов плазмообмена. Сеанс плазмообмена проводился в режиме эксфузии 1 объема циркулирующей плазмы с последующим его замещением донорским компонентом с периодичностью 1 раз в двое суток.

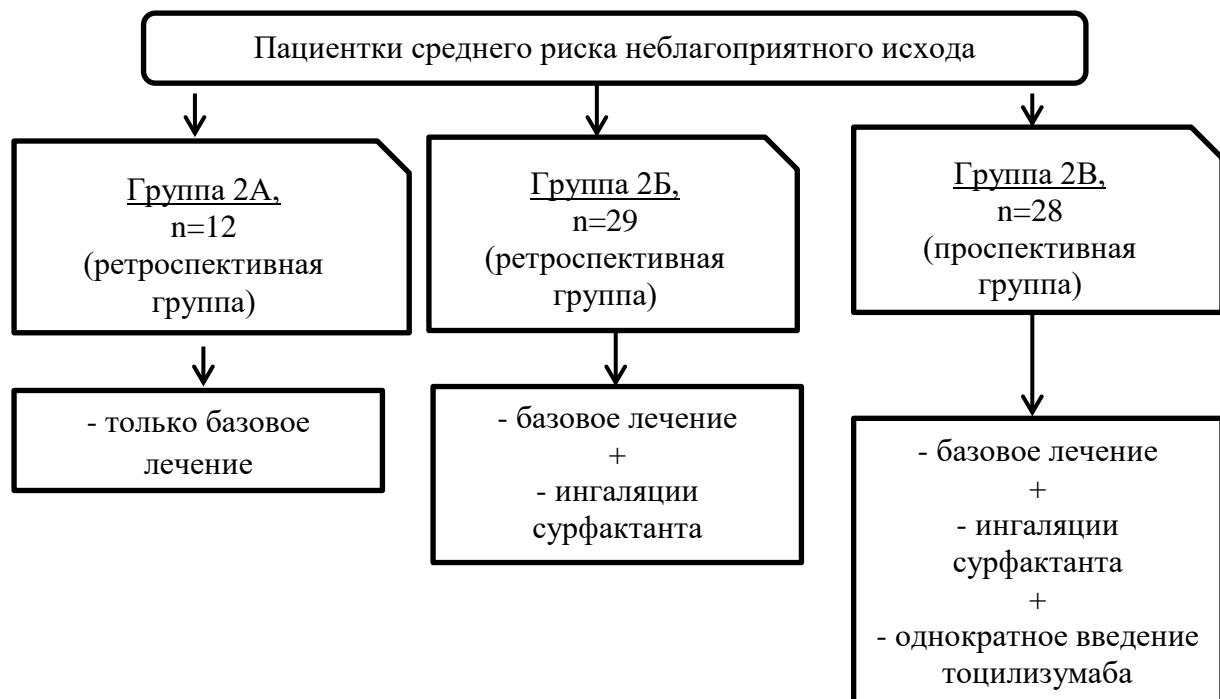


Рисунок 2 – Интенсивная терапия в исследуемых группах среднего риска неблагоприятного исхода

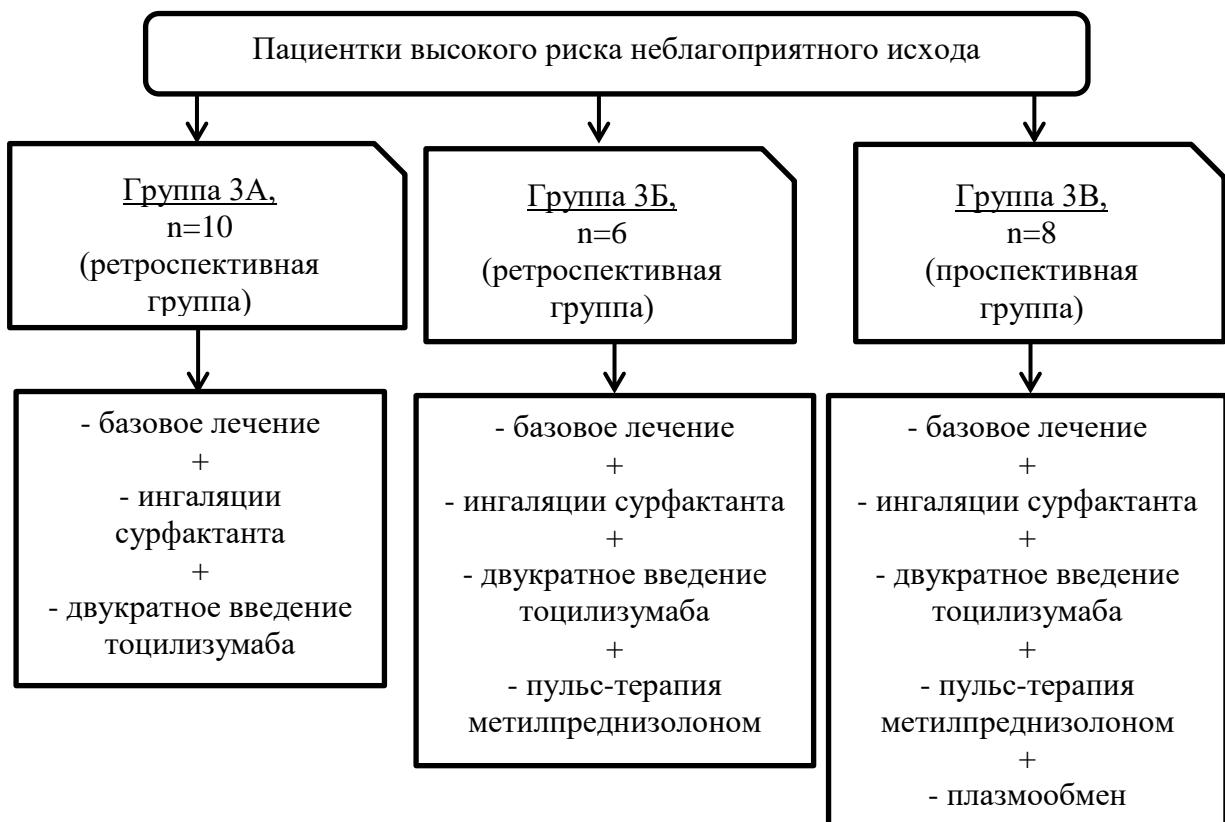


Рисунок 3 – Интенсивная терапия в исследуемых группах высокого риска неблагоприятного исхода

В рамках клинического исследования №4 респираторную терапию у пациенток ретроспективной группы проводили в соответствии со стратификацией респираторной поддержки в зависимости от физиологических показателей [26]. Для пациенток проспективного исследования коррекцию дыхательных расстройств проводили в соответствии дифференцированным подходом.

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

2.6. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем пациенткам обеих групп проводили стандартный комплекс лабораторных исследований: общий анализ крови – на гематологическом анализаторе H360 (ERBA Diagnostics Mannheim, Чехия), биохимические исследования – на анализаторе COBAS-C-311 (Roche, Швейцария), иммунологические исследования – на анализаторе Lazurite (Dynex, США), общий анализ мочи – Aution Eleven AE-4020 (ARKRAY Factory, Япония), газовый состав крови и содержание электролитов – Stat Profile pHox Plus (Nova Biomedical, США). Забор крови для исследования проводился при поступлении пациентки в ОРИТ; в дальнейшем – ежесуточно, как правило, в утренние часы; при наличии показаний – немедленно. При поступлении в ОРИТ выполняли посев биологических сред с целью определения чувствительности к антибиотикам, а также при неэффективности первоначальной схемы антибактериальной терапии. Рентгенологический контроль поражения легочной ткани в группе беременных осуществляли всем пациенткам при поступлении в ОРИТ. Также проводили компьютерную томографию органов грудной клетки по стандартной методике исследования легочной ткани. В группе беременных дополнительно выполняли мониторинг состояния плода и оценку кровотока в маточно-плацентарных сосудах. Он включал в себя проведение КТГ (при сроке беременности более 30 недель) и доплеровское исследование кровотока в системе мать-плод.

2.7. Статистические методы, использованные в исследовании

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе SPSS-23 for Windows (Statistical Package for Social Science Inc. Chicago IL., USA). Переменные анализировались на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные, имеющие критерии нормального распределения, представлялись в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Значения, которые имели признаки ненормального распределения, представлялись в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей – Me ($Q_1; Q_3$). Выполнялся межгрупповой статистический анализ (при сравнении двух независимых выборок) динамических 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 применялся критерий χ^2 (хи-квадрат Пирсона) и дополнительно рассчитывался точный критерий Фишера. При необходимости для выявления силы взаимодействия переменных определялся относительный риск с расчетом 95 % доверительного интервала. При сравнении трех независимых выборок использовался критерий Краскела–Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий в этих выборках проводился 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 выполнен 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, использовались в качестве переменных уравнения линейной регрессии для определения зависимого показателя – ПИ. Произведен расчет коэффициентов для уравнения линейной регрессии. Эффективность применения формул расчета прогностического индекса оценивалась 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). Координатные точки ROC-кривой позволили определить 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 расчетом F-теста. С помощью метода Каплан–Майера построены кривые выживаемости пациенток с благоприятным и неблагоприятным исходами.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническое исследование №1. Сравнение клинического течения коронавирусной инфекции у беременных и небеременных женщин

За исследуемый период в СПБГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина» пролечено 10734 пациентки репродуктивного возраста с подтвержденным диагнозом COVID-19, из них в ОРИТ – 75 пациенток. Исходя из критериев включения/невключения, в исследуемую группу было отобрано 62 истории болезней пациенток. 13 пациенток были исключены ввиду наличия у них наследственных заболеваний (аплазия почки, синдром Дауна, олигофрения), также из исследования исключались пациентки с хроническим вирусным гепатитом С, женщины, которым проводится постоянная заместительная почечная терапия, больные после трансплантации почки, пациентка с тяжелым менингоэнцефалитом. Таким образом, процент госпитализации небеременных пациенток в ОРИТ составил 0,6%. За указанный период в «Больнице Боткина» проходили лечение 880 беременных с КИ, из них госпитализированы в ОРИТ – 176 пациенток, что составило 20%. В исследование было включено 83 пациентки. Средний срок беременности составил 30,8 недель (27,5;35,5), что соответствует III триместру. Сравнительная характеристика двух групп представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика исследуемых групп беременных и небеременных пациенток

Показатель	Небеременные, n=62	Беременные, n=83	p
Возраст, лет	41,5 (31,8;47)	35,2 (32,8;38)	0,01* (U=1499; Z= -4,3)
ИМТ (индекс массы тела), кг/м ²	26,6 (24,5;30,3)	28,1 (25,7;32,8)	0,11 (U=2170; Z= -1,6)
Срок беременности, нед	–	31,2 (28,5;36)	–
День болезни при поступлении в ОРИТ, день	9,5 (7;11)	9 (7;10)	0,06 (U=2066; Z= -0,04)

Показатель	Небеременные, n=62	Беременные, n=83	<i>p</i>
Длительность лечения в ОРИТ до исхода, дней	7 (4;11)	7 (5;10)	0,8 (U=2511; Z= -0,25)
Процент поражения легких по КТ при поступлении в ОРИТ, %	2 (2;3)	2 (2;3)	0,25 (U=1755; Z= 3,49)
NEWS2	9 (7;10)	8(7;9)	0,16 (U=289; Z=-1,42)
Респираторная терапия - ИВЛ, п/длительность проведения на 1 пациентку, нуждающуюся в данном методе респираторной терапии, дней	29/3,45	47/5,82	0,003* (U=1962; Z= -2,96)
Респираторная терапия - НИВЛ, п/длительность проведения на 1 пациентку, нуждающуюся в данном методе респираторной терапии, дней	25/1,76	31/3,62	0,114 (U=2248; Z= -1,58)
Респираторная терапия - ВПНО, п/длительность проведения на 1 пациентку, нуждающуюся в данном методе респираторной терапии, дней	46/2,09	53/3,94	0,03* (U=2064; Z= -2,15)
<p><i>p</i> – критерий статистической значимости, определенный с помощью теста Манна–Уитни U – критерий теста Манна–Уитни Z – оценка теста Манна–Уитни здесь и далее указаны значения медианы и 25-го и 75-го перцентилей в скобках – Me (Q1;Q3) * – наличие статистически значимых различий.</p>			

Небеременные женщины, участвовавшие в исследовании, были старше беременных, их средний возраст составил 41,5 лет (31,8;47) против 35,2 года (32,8;38) при значении *p*=0,01; но при этом тяжесть заболевания в обеих группах

была одинаковой (определенной по шкале NEWS2 и по объему поражения легких по результату КТ-исследования при поступлении в ОРИТ).

В группе небеременных женщин показатель смертности составил 37 %, при абсолютном числе летальных исходов в этой группе, равному 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 ($U=1585$; $Z= -2,288$; $p=0,022$). При оценке респираторной терапии отмечена высокая частота применения ИВЛ и ВПНО у беременных пациенток как по проценту использования этих методов, так и по удельной длительности их применения (29/3,45 и 47/5,82 при ИВЛ; 46/2,09 и 53/3,94 при ВПНО 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 3 и Таблице 4 соответственно.

Таблица 3 – Характеристика динамических показателей при госпитализации в ОРИТ

Показатель	Небеременные, n=62	Беременные, n=83	<i>p</i>
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,83 (5,72;16,82)	8,51 (6,59;10,92)	0,11 ($U=2175$; $Z= -1,59$)
Индекс НЕЙТРО/ЛИМФ	12,2 (7,48;18,4)	10,32 (6,55;14,47)	0,001* ($U=2148$; $Z= -4,24$)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	236 (178,8;310,25)	187 (147;229)	0,001* ($U=1685$; $Z= -3,55$)
Эозинофилы $\times 10^9/\text{л}$	0 (0;0,01)	0 (0;0,01)	0,08 ($U=2523$; $Z= -1,75$)
Билирубин, мкмоль/л	7,5 (5,21;10,49)	7,23 (5,0;10,22)	0,507 ($U=2407$; $Z= -0,66$)
АлТ, ЕД/л	42 (25,58;60,45)	35 (19,5;57)	0,32 ($U=2324$; $Z= -0,99$)
АсТ, ЕД/л	55,75 (36,28;92,15)	44,9 (33;70,4)	0,09 ($U=2148$; $Z= -1,68$)
Креатинин, мкмоль/л	58 (48,23;79,28)	49,2 (39,9;57,7)	0,001* ($U=1600$; $Z= -3,89$)
ЛДГ, ЕД/л	436,5 (297,25;627,5)	279 (220;339)	0,001* ($U=1346$; $Z= -4,9$)
СРБ, мг/л	75 (25,7;137,2)	69,3 (42,2; 96,6)	0,57 ($U=2431$; $Z= -0,57$)

Показатель	Небеременные, n=62	Беременные, n=83	p
Д-димер, мкг/мл	1,1 (0,34;2,61)	0,9 (0,61;1,58)	0,927 (U=2550; Z=-0,09)
Фибриноген, г/л	4,61 (3,14;5,99)	4,94 (4,43;5,62)	0,08 (U=2135; Z=-1,75)
ПТИ, %	91,5 (76,75;103,25)	112 (102;120)	0,001* (U=684; Z=-7,55)
МНО	0,94 (0,91;0,99)	1,06 (0,99;1,16)	0,001* (U=755; Z=-7,27)
АПТВ, сек	29,15 (24,78;35,1)	34,5 (31,8;39,2)	0,001* (U=1485; Z=-4,35)
ИЛ-6, пг/мл	46,5 (13,2;109,43)	29,3 (12,8;84,5)	0,268 (U=2296; Z=-1,11)
Прокальцитонин, мг/мл	0,02 (0;0,49)	0,05 (0;0,11)	0,313 (U=2335; Z=-1,01)
Ферритин, мкг/л	525,6 (226,28;962)	143,5 (94,1;251,4)	0,001* (U=1090; Z=-5,93)
pH	7,38 (7,32;7,43)	7,44 (7,42;7,45)	0,001* (U=543; Z=-4,58)
pO ₂ , мм.рт.ст.	62,65 (56,58;72,58)	81 (70;102)	0,011* (U=597; Z=-4,21)
pCO ₂ , мм.рт.ст.	34,75 (32,18;43,55)	27 (25;30)	0,001* (U=308; Z=-6,1)
Лактат, ммоль/л	2,31 (1,69;3,54)	1,1 (0,8;1,4)	0,001* (U=236; Z=-6,58)
BE (дефицит оснований), ммоль/л	-3,1 (-6,9;0,78)	-5,6 (-8,3;-3,4)	0,009* (U=842; Z=-2,62)
HCO ₃ -анион, ммоль/л	20,5 (18,48;25,55)	18,8 (16,4;20,8)	0,008* (U=838; Z=-2,65)

p – критерий статистической значимости, определенный с помощью теста Манна–Уитни
U – критерий теста Манна–Уитни
Z – оценка теста Манна–Уитни
* – наличие статистически значимых различий.

Таблица 4 – Характеристика динамических показателей на 3-е сутки лечения в ОРИТ

Показатель	Небеременные, n=62	Беременные, n=83	p
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	12,18 (8,64;16,55)	8,3 (6;11,7)	0,001* (U=1511; Z= -4,24)
Индекс НЕЙТРО/ЛИМФ	11,21 (6,11;18,09)	7,81 (4;12,66)	0,021* (U=1996; Z= -2,31)
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	272 (184,5;364)	223 (183;288)	0,08 (U=2134; Z=-1,75)
Эозинофилы*10 ⁹ /л	0 (0;0,01)	0 (0;0,01)	0,504 (U=2425; Z=-0,67)
Билирубин, мкмоль/л	7,82 (6,21;11,56)	7,5 (5;11,3)	0,423 (U=2372; Z=-0,8)

Показатель	Небеременные, n=62	Беременные, n=83	p
АлТ, ЕД/л	43,65 (29,73;73,43)	44 (26;76,8)	0,536 (U=2418; Z=-0,62)
АсТ, ЕД/л	53,25 (35,68;85,48)	54 (33,6;81,6)	0,8 (U=2509; Z=-0,25)
Креатинин, мкмоль/л	57,8 (48,35;72)	47 (40,8;54,9)	0,001* (U=1550; Z=-4,1)
ЛДГ, ЕД/л	342,5 (235,1;590)	308 (244;410)	0,337 (U=2333; Z=-0,96)
СРБ, мг/л	26,05 (7,4;84,05)	60,3 (34,4;93,8)	0,001* (U=1649; Z=-3,69)
Д-димер, мкг/мл	0,96 (0,45;1,93)	0,79 (0,54;1,38)	0,594 (U=2439; Z=-0,53)
Фибриноген, г/л	3,94 (2,8;5,17)	5,46 (4,55;6,17)	0,001* (U=1150; Z=-5,69)
ПТИ, %	94 (80;106)	111 (103;121)	0,001* (U=1172; Z=-5,6)
МНО	0,94 (0,9;0,98)	1,03 (0,94;1,15)	0,001* (U=1337; Z=-4,94)
АПТВ, сек	30,2 (26,38;37,88)	32,1 (29,7;36,6)	0,116 (U=2180; Z=-1,57)
ИЛ-6, пг/мл	22,6 (6;67,53)	36,5 (9,7;115)	0,066 (U=2113; Z=-1,84)
Прокальцитонин, мг/мл	0,09 (0;0,39)	0,05 (0;0,13)	0,069 (U=2134; Z=-1,82)
Ферритин, мкг/л	353 (150,03;737,33)	151,5 (90;239,2)	0,001* (U=1514; Z=-4,23)
pH	7,4 (7,37;7,43)	7,43 (7,4;7,45)	0,006* (U=820; Z=-2,77)
pO ₂ , мм рт.ст.	76 (55,35;83,25)	82 (72;102)	0,011* (U=854; Z=-2,54)
pCO ₂ , мм рт.ст.	38,75 (32,53;42,03)	32 (28;34)	0,001* (U=576; Z=-4,35)
Лактат, ммоль/л	1,94 (1,06;2,76)	0,9 (0,7;1,2)	0,001* (U=448; Z=-5,2)
ВЕ (дефицит оснований), ммоль/л	-0,65 (-3,13;0,5)	-3 (-5,6;-1,1)	0,009* (U=842; Z=-2,62)
HCO ₃ -анион, ммоль/л	22,65 (21,03;24,65)	21,1 (19;22,5)	0,004* (U=800; Z=-2,89)

p – критерий статистической значимости, определенный с помощью теста Манна–Уитни

U – критерий теста Манна–Уитни

Z – оценка теста Манна–Уитни

* – наличие статистически значимых различий.

При госпитализации в ОРИТ у небеременных женщин 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, хотя у небеременных женщин отмечается тенденция к гиперкоагуляции (по значениям ПТИ и МНО). Такая тенденция определяется при поступлении в ОРИТ и сохраняется на фоне лечения. На протяжении всей госпитализации у небеременных пациенток 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 женщин 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 женщин сохраняются высокие значения провоспалительных факторов, несмотря на снижение значений некоторых из них. Отмечается подъем уровня лейкоцитов у небеременных пациенток ($12,18 \cdot 10^9/\text{л}$ 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 26,05 мг/л и 5,46 против 3,94 г/л соответственно).

3.2. Построение моделей для прогнозирования неблагоприятного исхода

Для определения клинических показателей, которые вносят весомый вклад в наступление исхода (смерти), был проведен регрессионный анализ Кокса, который позволяет построить прогнозную модель для данных о времени до наступления события [1; 15; 38]. Для этого все динамические лабораторные показатели были включены в алгоритм регрессии Кокса. Проведенный анализ позволил пошагово исключить переменные (значения динамических лабораторных показателей), которые не связаны с неблагоприятным исходом (Таблица 5).

Таблица 5 – Регрессионный анализ Кокса для показателей, определяемых при поступлении в ОРИТ

Шаг регрессии	Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка регрессии	<i>p</i>
22	Лейкоциты	-0,12	0,036	0,001
	Билирубин	-0,03	0,015	0,030
	Креатинин	-0,01	0,009	0,162
	Фибриноген	0,23	0,127	0,076
	Дефицит оснований	-0,15	0,066	0,024
	HCO ₃ -анион	0,17	0,074	0,025
23	Лейкоциты	-0,12	0,036	0,001
	Билирубин	-0,03	0,015	0,041
	Фибриноген	0,22	0,125	0,078
	Дефицит оснований	-0,12	0,060	0,047
	HCO ₃ -анион	0,13	0,064	0,047
24	Лейкоциты	-0,11	0,035	0,001
	Билирубин	-0,03	0,015	0,027
	Фибриноген	0,22	0,125	0,074
	Дефицит оснований	-0,12	0,061	0,057
	HCO ₃ -анион	0,13	0,065	0,038

p – критерий статистической значимости

С целью получения объективного расчетного показателя вероятности неблагоприятного исхода (прогностический индекс – ПИ) были построены уравнения линейной регрессии, с учетом рассчитанных значений коэффициентов (Таблица 6).

Таблица 6 – Переменные и их коэффициенты для расчета прогностического индекса при поступлении в ОРИТ

Переменная	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка регрессии	<i>p</i>
Константа	0,228	0,686	0,562
Лейкоциты	0,027	0,019	0,011
Билирубин	0,009	0,078	0,005
Фибриноген	-0,031	0,447	0,041
Дефицит оснований	0,008	0,719	0,021
HCO ₃ -анион	-0,011	0,623	0,022

p – критерий статистической значимости

Уравнение прогнозирования представлено в виде расчета ПИ по представленной формуле (1).

Прогностический индекс неблагоприятного исхода у беременных с тяжелой формой COVID-19 при поступлении в ОРИТ, вычисляют по формуле

$$\text{ПИ} = 0,228 \quad (1)$$

$$\begin{aligned} &+ 0,027 * \text{лейкоциты} \\ &+ 0,009 * \text{билирубин} \\ &- 0,031 * \text{фибриноген} \\ &+ 0,008 * \text{дефицит оснований} \\ &- 0,011 * \text{концентрация гидрокарбонат-иона}, \end{aligned}$$

где лейкоциты – $10^9/\text{л}$;
билирубин – мкмоль/л;
фибриноген – г/;
дефицит оснований – ммоль/л;
концентрация гидрокарбонат-иона (HCO_3) – ммоль/л.

При проведении дисперсионного анализа полученной формулы 1, значение p модели (уравнения) составило 0,041 (показатель F-теста 2,453). Это подтверждает значимость полученной модели.

Для определения порогового значения ПИ, при котором будет выявляться максимальная чувствительность и специфичность (индекс Юдена), был проведен ROC-анализ (Receiver operating characteristic) с построением соответствующей кривой (Рисунок 4).

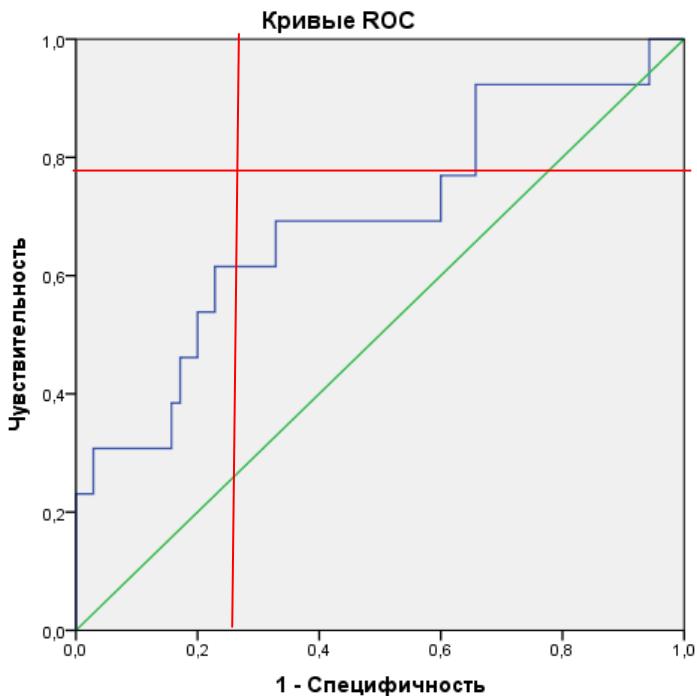


Рисунок 4 – ROC-кривая способа прогнозирования неблагоприятного исхода при поступлении в ОРИТ (здесь и далее на графиках красными линиями отделены доли истинноположительных и ложноположительных прогнозов)

По таблице координатных точек ROC-кривой, значение ПИ, равное 0,1675 соответствует значению индекса Юдена (чувствительность и специфичность составляют соответственно 61,5 % и 67,1 %). При значениях ПИ равного 0,1675 или более, можно судить с большой долей вероятности о неблагоприятном исходе, а при значениях ПИ менее 0,1675 – о благоприятном исходе.

Площадь под рабочей характеристической кривой AUROC – 0,695 (0,523 – 0,866), что свидетельствует о хорошем качестве полученной модели [27].

Затем по данному алгоритму проанализированы показатели на 3-е сутки лечения в ОРИТ (Таблица 7 и Таблица 8).

Таблица 7 – Регрессионный анализ Кокса для показателей, определяемых на 3-е сутки ОРИТ (8-й шаг регрессии)

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка регрессии	<i>p</i>
Билирубин	0,57	0,155	0,0001
Креатинин	-0,12	0,035	0,001
СРБ	-0,02	0,009	0,008

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка регрессии	<i>p</i>
Д-димер	0,01	0,002	0,000
Фибриноген	-0,89	0,453	0,049
ИЛ-6	-0,003	0,002	0,043
pH	70,4	20,790	0,001
pCO ₂	0,16	0,046	0,001
Лактат	-3,04	1,164	0,009
HCO ₃ -анион	1,25	0,523	0,017

p – критерий статистической значимости

Таблица 8 – Переменные и их коэффициенты для расчета прогностического индекса на 3-е сутки лечения в ОРИТ

Переменная	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка регрессии	<i>p</i>
Константа	21,646	17,299	0,230
Билирубин	-0,023	0,011	0,049
Креатинин	0,003	0,004	0,403
СРБ	0,006	0,001	0,001
Д-димер	0,000	0,000	0,512
Фибриноген	-0,235	0,071	0,005
ИЛ-6	0,001	0,000	0,000
pH	-3,854	1,673	0,036
pCO ₂	0,019	0,006	0,008
Лактат	0,009	0,167	0,960
HCO ₃ -анион	-0,048	0,040	0,251

p – критерий статистической значимости

Переменные, значения которых равны «0» в итоговую формулу не включали. Таким образом, формула прогнозирования неблагоприятного исхода отображена в формуле (2).

ПИ неблагоприятного исхода у беременных с тяжелой формой COVID-19 на 3-е сутки лечения в ОРИТ, вычисляют по формуле

$$\text{ПИ} = 21,646 - 0,023 * \text{билирубин} + 0,003 * \text{креатинин} + 0,006 * \text{СРБ} - 0,235 * \text{фибриноген} + 0,001 * \text{ИЛ-6} - 3,854 * \text{рН} + 0,019 * \text{pCO}_2 - 0,048 * \text{HCO}_3 + 0,009 * \text{лактат}, \quad (2)$$

где билирубин – мкмоль/л;
 креатинин – мкмоль/л;
 СРБ – С-реактивный белок - мг/л;
 фибриноген – г/л;
 ИЛ-6 – интерлейкин-6 – пг/мл;
 рН – мера кислотности крови - без единиц измерения;
 pCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови – мм рт.ст.;
 ВЕ - дефицит оснований – ммоль/л;
 HCO₃ – концентрация гидрокарбонат-иона - ммоль/л;
 лактат – ммоль/л.

При проведении дисперсионного анализа полученной Формулы 2, значение *p* модели (уравнения) составило 0,001 (показатель F-теста 5,48). Построена ROC-кривая (Рисунок 5) и по ее координатным точкам было определено пороговое значение ПИ, равное 0,6135 (чувствительность и специфичность составляют соответственно 84,6 % и 82,9 %). Площадь под рабочей кривой AUROC – 0,875 (0,782–0,968)

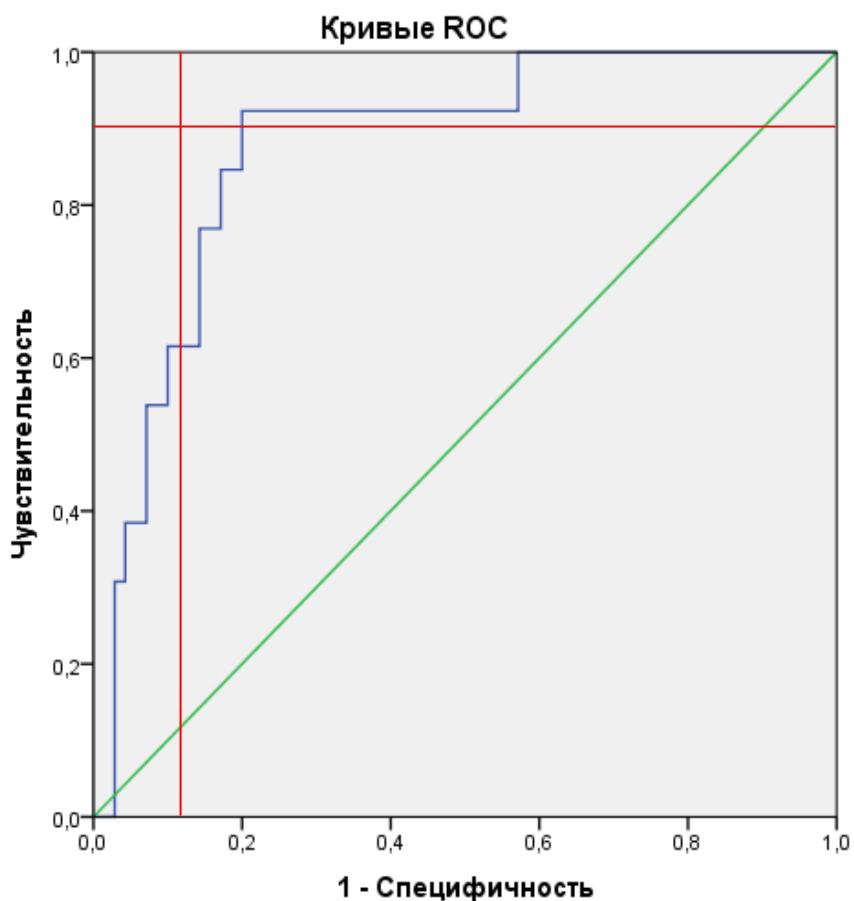


Рисунок 5 – ROC-кривая способа прогнозирования неблагоприятного исхода на 3-е сутки лечения в ОРИТ

Для получения формулы (3) расчета прогностического индекса по Δ показателей проведены расчёты по соответствующему алгоритму (Таблица 9 и Таблица 10). Пороговое значение ПИ составляет 0,3139 (чувствительность 84,6 % и специфичность 85,7 %).

Таблица 9 – Регрессионный анализ Кокса для разницы показателей (Δ), определяемых при поступлении и на 3-е сутки ОРИТ

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка регрессии	p
Лейкоциты	-0,08	0,040	0,042
Билирубин	0,07	0,024	0,003
Креатинин	-0,02	0,010	0,064
ЛДГ	-0,002	0,001	0,031
ИЛ-6	-0,003	0,001	0,002
Прокальцитонин	0,02	0,008	0,015

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка регрессии	<i>p</i>
Ферритин	-0,001	0,001	0,009
pH	-2,02	2,547	0,429
<i>p</i> – критерий статистической значимости			

Таблица 10 – Значения коэффициентов уравнения линейной регрессии для разницы показателей при поступлении и на 3-е сутки в ОРИТ (Δ)

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка регрессии	<i>p</i>
Константа	0,101	0,037	0,009
Лейкоциты	0,015	0,010	0,138
Билирубин	-0,024	0,006	0,000
Креатинин	0,000	0,003	0,941
ЛДГ	0,001	0,000	0,001
ИЛ-6	0,001	0,000	0,001
Прокальцитонин	-0,004	0,002	0,035
Ферритин	0,000	0,000	0,132
pH	-0,027	0,036	0,452
<i>p</i> – критерий статистической значимости			

ПИ неблагоприятного исхода у беременных с тяжелой формой COVID-19 для Δ показателей, вычисляют по формуле

$$\text{ПИ} = 0,101 + 0,015 * \Delta\text{-лейкоцитов} - 0,024 * \Delta\text{-билирубина} + 0,001 * \Delta\text{-ЛДГ} + 0,001 * \Delta\text{-ИЛ-6} - 0,004 * \Delta\text{-прокальцитонина} - 0,027 * \Delta\text{-pH}, \quad (3)$$

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;
 pH – мера кислотности крови.

Проведен ROC-анализ взаимосвязи исхода и значения прогностического индекса, с построением соответствующей кривой (Рисунок 6). Площадь под кривой AUROC составила 0,959 (0,918–1,0). Проведенный дисперсионный анализ подтвердил значимость модели ($p=0,0001$, при значении F-теста 7,344).

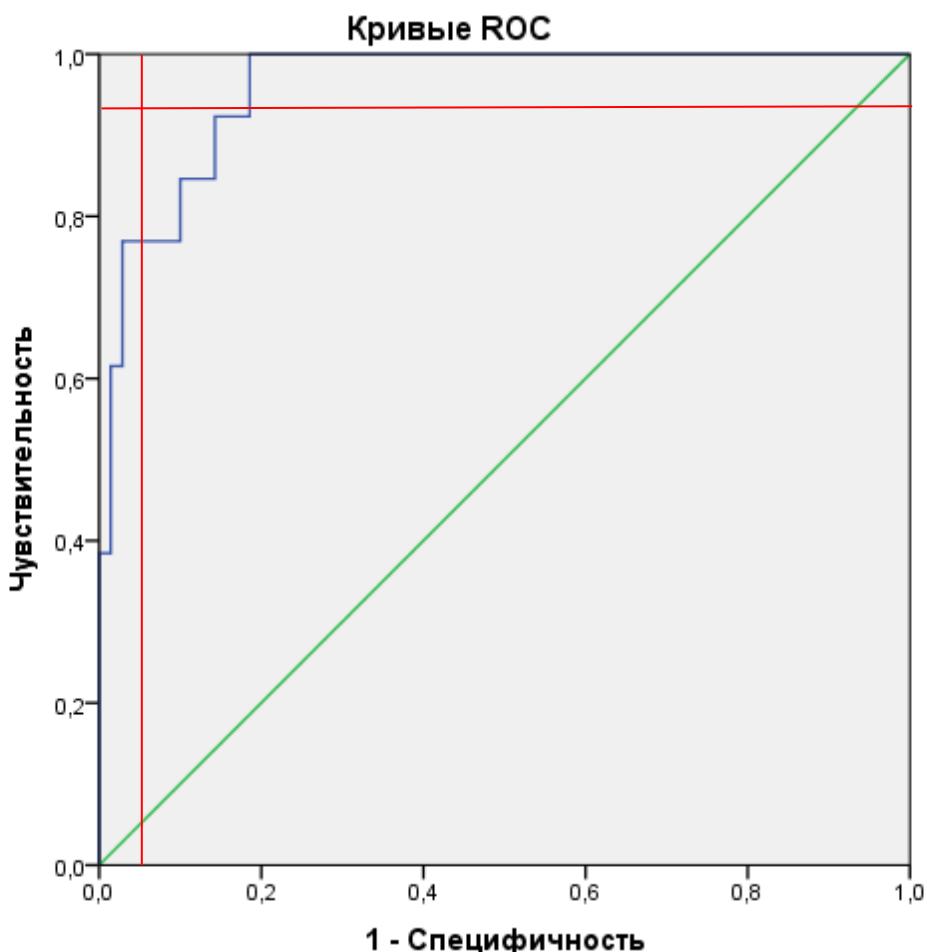


Рисунок 6 – ROC-кривая способа прогнозирования неблагоприятного исхода по Δ показателей

Таким образом, формула 3 обладает наилучшими показателями чувствительности и специфичности, а также отличными свойствами прогностической модели и может применяться в качестве дополнительного клинического инструмента.

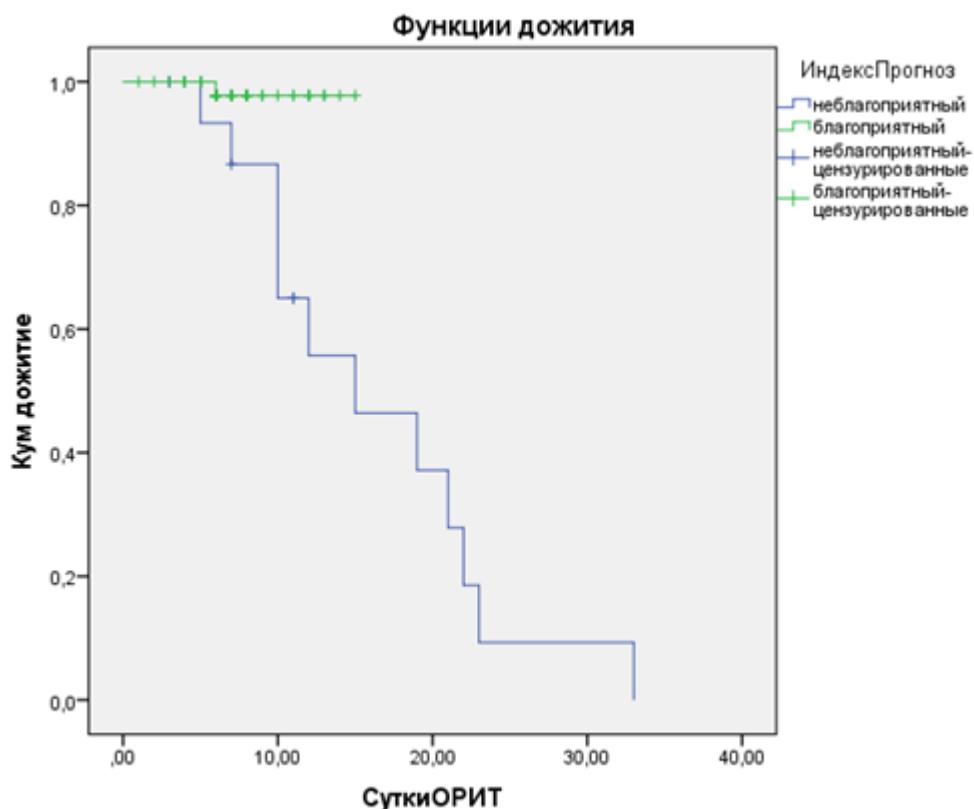


Рисунок 7 – Кривые Каплана—Майера зависимости выживания в группах со значениями ПИ > 0,3139 (неблагоприятный) и < 0,3139 (благоприятные) баллов, где цензурированные – клинические случаи, которые на момент завершения исследования не закончено (выжившие)

Исследование методом Каплана-Майера провели на основании полученных при ROC-анализе данных о пороговом значении при прогнозировании летальности. Для этого были сформированы 2 группы со значениями ПИ > 0,3139 и < 0,3139. Анализ Каплана-Майера на массиве данных ретроспективного исследования беременных продемонстрировал выживаемость 98,5 % (в группе ПИ > 0,3139) и 70,6 % (в группе ПИ < 0,3139) (Рисунок 7). Статистически значимые различия между группами подтверждены проведенными логранговым (Log Rank) тестом ($p = 0,009$) и тестом Бреслоу (Breslow) ($p = 0,02$). При анализе кривых отчетливо заметно, что крутой участок в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом начинается в районе 5–7 суток, что означает высокую вероятность неблагоприятных исходов в этот промежуток времени. В группе с благоприятным течением заболевания пологая кривая с последующим наклоном кривой в районе 6–8 суток и далее снова выравнивание кривой, что свидетельствует о типичном течении заболевания.

3.4. Сравнительный анализ прогностических групп ретроспективного исследования

На данном этапе исследования, беременные пациентки ретроспективной группы были разделены на группы, исходя из значений прогностического индекса формула 3). В группу 1 включены истории болезни пациенток с отрицательным значением ПИ; в группу 2 – истории болезни с расчетным значением ПИ от 0 до 0,3139; в группу 3 – со значением ПИ равным или превышающим 0,3139. Таким образом, в группу 1 (вероятный благоприятный исход) было включено 18 (21,7 %) историй болезни, в группу 2 (пациентки с сомнительным прогнозом) – 43 (51,8 %) истории болезни и в группу 3 (неблагоприятный исход) – 22 (26,5 %) истории болезни. В группе 1 все пациентки выжили. В группе 2 отмечен 1 (2,3 %) случай материнской смертности. В группе 3 – 12 (54,5 %) смертельных исходов.

Было проведено сравнение этих трех групп. Общая характеристика групп представлена в Таблице №11.

Таблица 11 – Характеристика прогностических групп пациенток

Показатель	Группа 1, n=19	Группа 2, n=48	Группа 3, n=16	<i>p</i>
Возраст, лет	36 (31,82;38,31)	34 (29,32;36,84)	32 (28,7;35,83)	0,18; $(\chi^2 = 3,45; df = 2)$
ИМТ (индекс массы тела), кг/м ²	26,24 (24,8;28,2)	28 (25,51; 32,24)	32,61 (27,74;37,32)	0,002* $(\chi^2 = 12,97; df=2)$ $p_{2/3}=0,006^{**}$ $p_{1/3}=0,0001^{**}$
Срок беременности, нед	33 (28,8;36,3)	32 (29;34)	30 (29;35,8)	0,713 $(\chi^2 = 0,677; df = 2)$
Длительность лечения в ОРИТ до исхода, дней	5 (4;6,3)	6,5 (5;8)	11,5 (9,3;18)	0,0001* $(\chi^2 = 28,333; df = 2)$ $p1/2=0,012^{**}$ $p2/3=0,0001^{**}$ $p1/3=0,0001^{**}$
Процент поражения легких по КТ при поступлении в ОРИТ, %	2,2 (2;2)	2,4 (2;3)	2,2 (2;3)	0,1; $(\chi^2 = 4,6213; df = 2)$
NEWS2	9,1 (7;10)	8,4 (7;9)	9,2 (8;11)	0,27 $(\chi^2 = 1,84; df = 2)$

Показатель	Группа 1, n=19	Группа 2, n=48	Группа 3, n=16	<i>p</i>
Респираторная терапия - ИВЛ, n/длительность проведения на 1 пациентку, нуждающуюся в данном методе респираторной терапии, дней	0	3/6,3	13/7,2	0,0001* ($\chi^2 = 34,2$; df = 2) p2/3=0,0001** p1/3=0,0001**
Респираторная терапия - НИВЛ, n/длительность проведения на 1 пациентку, нуждающуюся в данном методе респираторной терапии, дней	2/1	6/1,7	12/4,9	0,0001 ($\chi^2 = 20,9$; df = 2) p2/3=0,0001** p1/3=0,004**
Респираторная терапия - ВПО, n/длительность проведения на 1 пациентку, нуждающуюся в данном методе респираторной терапии, дней	2/4,5	15/3,7	16/4	0,0001* ($\chi^2 = 18,491$; df = 2) p2/3=0,001** p1/3=0,0001**

p – критерий статистической значимости, определяемый с помощью методики χ^2 (Хи-квадрат)
 χ^2 – значение критерия Хи–квадрат
df – число степеней свободы
* – наличие статистически значимых различий
** – при наличии статистических различий в трех группах, проведено попарное сравнение признаков по методике Краскела–Уолиса с поправкой Бонферони

Пациентки в группах не отличались 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 группами 2 и 3 (28 и 32,6 кг/м²). Статистически значимо отличался срок лечения пациенток в ОРИТ, причем в каждой группе. Дольше всего на лечении в ОРИТ находились пациентки группы 3 – 11,5 дней (группа 2 – 6,5 дней; группа 1 – 5 дней). Объективно частота

применения и удельная длительность 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. Полученные данные отображены в таблице 12 и Таблице 13.

Таблица 12 – Характеристика лабораторных показателей при госпитализации в ОРИТ

Показатель	Группа 1, n=19	Группа 2, n=48	Группа 3, n=16	<i>p</i>
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	9,3 (5,5;11,4)	8,1 (5,7;10,5)	11,1 (8,6;14,6)	0,008*; ($\chi^2 = 9,549$; df = 2) p2/3=0,002**
Индекс НЕЙТРО/ЛИМФ	9,9 (7,1;14,7)	9,2 (6,2;12,4)	13,8 (7,6;17,6)	0,033* ($\chi^2 = 6,801$; df = 2) p2/3=0,01
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	182,5 (141;23 2)	149,3 (188,5;229,8)	190,5 (143,8;289,8)	0,76 ($\chi^2 = 0,548$; df = 2)
Эозинофилы*10 ⁹ /л	0,01 (0;0,01)	0 (0;0,01)	0 (0;0,01)	0,363 ($\chi^2 = 2,026$; df = 2)
Билирубин, мкмоль/л	6,43 (4,98;8,73)	7,23 (4,84;10,12)	7,05 (5,02;11,58)	0,758 ($\chi^2 = 0,554$; df = 2)
АлТ, ЕД/л	50 (31,23;60,93)	31,86 (19,25;49,05)	39,25 (20,63;85,5)	0,285 ($\chi^2 = 2,508$; df = 2)
АсТ, ЕД/л	66,4 (35,6;109,73)	32,85 (44,2;58,9)	49,3 (31,35;72,35)	0,22 ($\chi^2 = 3,031$; df = 2)
Креатинин, мкмоль/л	49,1 (43,35;54,38)	48,85 (39,83;57,45)	52,05 (40,78 ;59,43)	0,559 ($\chi^2 = 1,162$; df = 2)
ЛДГ, ЕД/л	287 (230;347,75)	278,5 (218,25;336)	262 (221,25;452, 6)	0,740 ($\chi^2 = 0,603$; df = 2)
СРБ, мг/л	56,1 (33,72;85,15)	69,65 (41,45;97,65)	88,35 (63,45;106)	0,094 ($\chi^2 = 4,729$; df = 2)
Д-димер, мкг/мл	0,75 (0,66;1,39)	0,93 (0,59;1,41)	1,08 (0,58;1,88)	0,603 ($\chi^2 = 1,011$; df = 2)
фибриноген, г/л	4,82 (3,92;5,58)	4,98 (4,46;5,49)	5,06 (4,54;6,01)	0,607 ($\chi^2 = 0,997$; df = 2)

Показатель	Группа 1, n=19	Группа 2, n=48	Группа 3, n=16	<i>p</i>
ПТИ, %	116 (105,5;122)	112 (102;120)	109 (102,25;120)	0,621 ($\chi^2 = 0,952$; df = 2)
МНО	0,92 (0,89;0,97)	0,94 (0,9;0,99)	0,95 (0,9;0,99)	0,614 ($\chi^2 = 0,974$; df = 2)
АПТВ, сек	33 (30;38,25)	34,5 (32;38,75)	33,5 (30;38,5)	0,644 ($\chi^2 = 0,88$; df = 2)
ИЛ-6, пг/мл	56,95 (12,1;153,2)	27,9 (12,93;63,25)	51,3 (24,45;132,18)	0,095 ($\chi^2 = 4,704$; df = 2)
Прокальцитонин, мг/мл	0,06 (0;0,19)	0,03 (0;0,11)	0,05 (0;0,11)	0,576 ($\chi^2 = 1,105$; df = 2)
Ферритин, мкг/л	125 (56,03;273)	144,5 (102;242,5)	134,5 (84,93;315)	0,736 ($\chi^2 = 0,613$; df = 2)
pH	7,45 (7,43;7,46)	7,44 (7,4;7,46)	7,44 (7,42;7,45)	0,42 ($\chi^2 = 1,734$; df = 2)
pO ₂ , мм рт.ст.	80 (71,75;96)	80,5 (68,5;112,25)	84 (62,25;99,75)	0,907 ($\chi^2 = 0,195$; df = 2)
pCO ₂ , мм рт.ст.	27,5 (24,75;30,75)	27 (25;30)	27 (24,25;29,75)	0,693 ($\chi^2 = 0,734$; df = 2)
Лактат, ммоль/л	1,1 (0,85;1,4)	1 (0,8;1,48)	1,1 (0,8;1,48)	0,859 ($\chi^2 = 0,303$; df = 2)
BE, ммоль/л	-4,6 (-8,43;-2,68)	-5,15 (-8,3;-3,48)	-5,9 (-7,23;-3,28)	0,838 ($\chi^2 = 0,354$; df = 2)
HCO ₃ -анион, ммоль/л	19,3 (15,9;20,68)	19 (16,63;20,58)	18,4 (16,7;20,88)	0,871 ($\chi^2 = 0,026$; df = 2)

p – критерий статистической значимости, определяемый с помощью методики χ^2 (Хи–квадрат)
 χ^2 - значение критерия Хи–квадрат
df – число степеней свободы
* – наличие статистически значимых различий
** - при наличии статистических различий в трех группах, проведено попарное сравнение признаков по методике Краскела–Уолиса с поправкой Бонферони

Таблица 13 – Характеристика лабораторных показателей на 3-е сутки лечения в ОРИТ

Показатель	Группа 1, n=19	Группа 2, n=48	Группа 3, n=16	<i>p</i>
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	6,9 (3,95;8,1)	8,4 (5,9;10,8)	12,6 (9,5;15,9)	0,0001 ($\chi^2 = 20,1$; df=2) $p_{2/3}=0,0001$ $p_{1/3}=0,0001$
Индекс НЕЙТРО/ЛИМФ	5,56 (4,07;6,99)	7,56 (4,45;12,73)	12,66 (9,59;16,89)	0,0001 ($\chi^2 = 17,5$; df=2) $p_{2/3}=0,005$ $p_{1/3}=0,0001$
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	215,5 (177,75;266,75)	226 (183,75;292,5)	244,5 (182,3;326,2)	0,582 ($\chi^2 = 1,084$; df=2)
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	0 (0;0,01)	0 (0;0,01)	0 (0;0,01)	0,621 ($\chi^2 = 0,952$; df=2)
Билирубин, мкмоль/л	9,25 (4,86;11,68)	7,18 (5,75;10,23)	7,48 (5,93;10,39)	0,855 ($\chi^2 = 0,313$; df=2)
АлТ, ЕД/л	55,75 (25,33;83,93)	42,4 (25,68;73,5)	33,9 (27,78;71,1)	0,759 ($\chi^2 = 0,553$; df=2)
АсТ, ЕД/л	60,7 (25,6;104)	51,85 (28,43;82,63)	55,15 (45,4;77,28)	0,749 ($\chi^2 = 0,578$; df=2)
Креатинин, мкмоль/л	46,2 (41,48;56,88)	50,6 (40,13;58,6)	46,5 (39,05;53,65)	0,777 ($\chi^2 = 0,503$; df=2)
ЛДГ, ЕД/л	265 (210,25;313,25)	287 (235,75;387,5)	424 (357,25;703,63)	0,0001 ($\chi^2 = 24,3$; df=2) $p_{2/3}=0,0001$ $p_{1/3}=0,0001$
СРБ, мг/л	38,25 (34,7;79,6)	51,65 (32,35;88,6)	118,5 (69,9;149,25)	0,001 ($\chi^2 = 14,8$; df=2) $p_{2/3}=0,0001$ $p_{1/3}=0,001$
Д-димер, мкг/мл	0,56 (0,43;0,95)	0,75 (0,55;1,33)	1,05 (0,61;2,68)	0,062 ($\chi^2 = 5,56$; df=2)
Фибриноген, г/л	5,02 (4,53;5,77)	5,46 (4,52;6,06)	6 (4,46;6,56)	0,280 ($\chi^2 = 2,5$; df=2)
ПТИ, %	104 (102,5;121)	113 (105,25;122,75)	106,5 (98,25;117,75)	0,235 ($\chi^2 = 2,9$; df=2)
МНО	0,98 (0,89;0,98)	0,93 (0,89;0,97)	0,97 (0,91;1,01)	0,211 ($\chi^2 = 3,1$; df=2)
АПТВ, сек	32 (29,75;37,25)	32 (29;37,5)	32 (29,25;36,75)	0,992 ($\chi^2 = 0,02$; df=2)

Показатель	Группа 1, n=19	Группа 2, n=48	Группа 3, n=16	p
ИЛ-6, пг/мл	13,55 (2,78;93,7)	29,9 (9,73;80,83)	158,5 (95,15;388,58)	0,0001 $(\chi^2 = 23,7; df=2)$ $p_{2/3}=0,0001$ $p_{1/3}=0,0001$
Прокальцитонин, мг/мл	0,05 (0;0,15)	0 (0;0,13)	0,09 (0,05;0,19)	0,04* $(\chi^2 = 6,442; df=2)$ $p_{2/3}=0,013$
Ферритин, мкг/л	108 (92,6;225,7)	139,5 (88,8;211,8)	223,75 (128,6;549,6)	0,03 $(\chi^2 = 7, 1; df=2)$ $p_{1/3}=0,017$
pH	7,42 (7,41;7,45)	7,44 (7,4;7,46)	7,43 (7,39;7,45)	0,512 $(\chi^2 = 1,34; df=2)$
pO ₂ , мм.рт.ст.	81 (74,68;105,5)	84 (72,3;111,3)	78 (60,5;89,75)	0,261 $(\chi^2 = 2,7; df=2)$
pCO ₂ , мм.рт.ст.	32,5 (27,8;34,5)	31 (29;34)	31,5 (27,3;35)	0,831 $(\chi^2 = 0,37; df=2)$
Лактат, ммоль/л	0,75 (0,65;0,9)	0,9 (0,7;1,1)	1,15 (0,8;1,45)	0,018 $(\chi^2 = 8,1; df=2)$ $p_{1/3}=0,008$
ВЕ, ммоль/л	-2,5 (-4,28; -0,98)	-2,9 (-6,03;-0,43)	-2,8 (-5,43;-1,1)	0,991 $(\chi^2 = 0,19; df=2)$
HCO ₃ -анион, ммоль/л	21,7 (18,9;22,9)	21,1 (18,7;22,7)	21 (18,2;21,9)	0,871 $(\chi^2 = 0,28; df=2)$

р – критерий статистической значимости, определяемый с помощью методики χ^2 (Хи–квадрат)
 χ^2 - значение критерия Хи–квадрат
df – число степеней свободы
* – наличие статистически значимых различий
** - при наличии статистических различий в трех группах, проведено попарное сравнение признаков по методике Краскела–Уолиса с поправкой Бонферони

При поступлении в ОРИТ в группе 3 уровень лейкоцитоза и значение индекса НЕЙТРО/ЛИМФ был больше, чем в других группах (11,1 против 8,1 и 9,3; 13,8 против 9,2 и $9,9 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно).

На фоне проводимого лечения на 3-е сутки лабораторные динамические 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 (1,15 против 0,75 и 0,9 ммоль/л).

3.5. Ретроспективный анализ интенсивной терапии у беременных

Оценка частоты применения методов интенсивной терапии представлена в Таблице 14 и Таблице 15.

Таблица 14 – Сравнительный анализ применения методов интенсивной терапии

Метод интенсивной терапии	Начало терапии, сутки в ОРИТ	Группа 1, n=19	Группа 2, n=48	Группа 3, n=16	p
ИВЛ, случаев	7,8 (7;9)	0 (0%)	4 (8%)	13 (81%)	0,001* ($\chi^2 = 15,7$; df = 2)
НИВЛ, случаев	5,2 (3,1;7,8)	2 (11%)	7 (15%)	14 (88%)	0,001* ($\chi^2 = 35,4$; df = 2)
ВПНО, случаев	3,8 (2,7;5,2)	2 (11%)	17 (35%)	14 (88%)	0,001* ($\chi^2 = 22,6$; df = 2)
Антибиотики 2-ой и более линии, случаев	6,7 (5,3;8,6)	6 (32%)	20 (42%)	15 (94%)	0,001* ($\chi^2 = 16,2$; df = 2)
Антикоагулянтная терапия, случаев	8,3 (6,7;9,5)	0 (0%)	1 (2%)	11 (69%)	0,001* ($\chi^2 = 47,3$; df = 1)
Ингаляционное введение сурфактанта, случаев	2,7 (1,5;4,1)	5 (26%)	32 (67%)	14 (88%)	0,018* ($\chi^2 = 8,01$; df = 2)
Тоцилизумаб, случаев, случаев	3,9 (2,5;5,6)	2 (11%)	19 (40%)	13 (81%)	0,001* ($\chi^2 = 18,05$; df = 2)
Тоцилизумаб, случаев 2-ух введений, случаев	5,1 (3,8;6,8)	0 (0%)	7 (15%)	13 (81%)	0,001* ($\chi^2 = 11,3$; df = 2)
Введение иммуноглобулина, случаев	3,4 (2,2;5,1)	2 (11%)	14 (29%)	15 (94%)	0,001* ($\chi^2 = 28,97$; df = 2;
Пульс-терапия метилпреднизолоном, случаев	7,5 (6,8;8,8)	1 (5%)	7 (15%)	2 (13%)	0,571 ($\chi^2 = 1,12$; df = 2)
Эфферентные методы, случаев	7,1 (6,4;9,1)	0 (0%)	5 (10%)	9 (56%)	0,001* ($\chi^2 = 22,9$; df = 1)
Противоковидные препараты, случаев	5,2 (2,1;8,9)	1 (5%)	2 (4%)	11 (69%)	0,001* ($\chi^2 = 38,06$; df = 2)
Интерферон интраназально	–	19 (100%)	48 (100%)	16 (100%)	–

Метод интенсивной терапии	Начало терапии, сутки в ОРИТ	Группа 1, n=19	Группа 2, n=48	Группа 3, n=16	p
НМГ в лечебных дозировках	—	19 (100%)	48 (100%)	16 (100%)	—
Антибиотики 1-ой линии	—	19 (100%)	48 (100%)	16 (100%)	—
Введение противоковидных препаратов у пациенток после родоразрешения, случаев	5,2 (2,1;8,9)	1 из 2 (50%)	2 из 3 (67%)	11 из 13 (85%)	0,482 ($\chi^2 = 1,46$; df = 2)

p – критерий статистической значимости, определяемый с помощью методики χ^2 (Хи–квадрат)
 χ^2 - значение критерия Хи–квадрат
df – число степеней свободы
* – наличие статистически значимых различий

Таблица 15 – Таблица попарного сравнения в группах, где были выявлены статистические различия

Метод интенсивной терапии	Группа сравнения 1/2	Группа сравнения 1/3	Группа сравнения 2/3
ИВЛ	$p = 0,199$ ($\chi^2 = 1,7$; df = 1)	$p = 0,001$ ($\chi^2 = 24,6$; df = 1) TKΦ=0,001; OP=0,136 (95% ДИ 0,048;0,39)	0,001 ($\chi^2 = 32,7$; df = 1) TKΦ=0,001; OP=3,9 (95% ДИ 1,7;9,4)
НИВЛ	$p = 0,661$ ($\chi^2 = 0,2$; df = 1)	$p = 0,001$ ($\chi^2 = 20,7$; df = 1) TKΦ=0,001; OP=7,16 (95% ДИ 1,9;26,4)	0,001; ($\chi^2 = 28,9$; df = 1) TKΦ=0,001; OP=2,86 (95% ДИ 1,6;5,3)
ВПНО	$p = 0,042$ ($\chi^2 = 4,2$; df = 1)	$p = 0,001$ ($\chi^2 = 19,7$; df = 1) TKΦ=0,001; OP=6,7 (95% ДИ 2,2;18,9)	0,001; ($\chi^2 = 13,03$; df = 1) TKΦ=0,001; OP=1,7 (95% ДИ 1,2;2,4)
Антибиотики 2-ой и более линии	$p = 0,445$ ($\chi^2 = 0,58$; df = 1)	$p = 0,001$ ($\chi^2 = 13,9$; df = 1) TKΦ=0,001; OP=3,2 (95% ДИ 1,6;6,4)	0,001 ($\chi^2 = 13,4$; df = 1) TKΦ=0,001; OP=1,7 (95% ДИ 1,3;2,3)
Антикоагулянтная	$p = 0,526$	$p = 0,001$	0,001

Метод интенсивной терапии	Группа сравнения 1/2	Группа сравнения 1/3	Группа сравнения 2/3
терапия	($\chi^2 = 0,4$; df=1)	($\chi^2 = 19,1$; df=1) TKФ=0,001; OP=0,2 (95% ДИ 0,09;0,5)	($\chi^2 = 35,1$; df=1) TKФ=0,001; OP=10,9 (95% ДИ 1,7;70,9)
Ингаляционное введение сурфактанта	$p = 0,003$ ($\chi^2 = 8,9$; df=1) TKФ=0,006; OP=3,5 (95% ДИ 1,4;8,5)	$p = 0,001$ ($\chi^2 = 13,1$; df=1) TKФ=0,001; OP=3,3 (95% ДИ 1,5;7,216)	0,108 ($\chi^2 = 2,6$; df=1)
Тоцилизумаб	$p = 0,021$ ($\chi^2 = 5,3$; df = 1)	$p = 0,001$ ($\chi^2 = 17,7$; df=1) TKФ=0,001; OP=6,4 (95% ДИ 1,7;23,5)	0,004 ($\chi^2 = 8,3$; df=1) TKФ=0,008; OP=1,5 (95% ДИ 1,1;2,1)
Тоцилизумаб, случаев 2-ух введений	$p = 0,907$ ($\chi^2 = 0,01$; df=1)	$p = 0,014$ ($\chi^2 = 6,02$; df=1) TKФ=0,063; OP=9,3 (95% ДИ 1,2;72,6)	0,001 ($\chi^2 = 10,6$; df=1) TKФ=0,001; OP=2,6 (95% ДИ 1,4;4,9)
Введение иммуноглобулина	$p = 0,107$ ($\chi^2 = 2,6$; df=1)	$p = 0,001$ ($\chi^2 = 24,1$; df=1) TKФ=0,001; OP=8,03 (95% ДИ 2,2;29,7)	0,001 ($\chi^2 = 13,4$; df=1) TKФ=0,001; OP=1,8 (95% ДИ 1,2;2,6)
Эфферентные методы	$p = 0,144$ ($\chi^2 = 2,12$; df=1)	$p = 0,001$ ($\chi^2 = 14,4$; df=1) TKФ=0,001; OP=0,27 (95% ДИ 0,1;0,5)	0,001 ($\chi^2 = 14,8$; df=1) TKФ=0,001; OP=2,4 (95% ДИ 1,2;4,9)
Противовидные препараты	$p = 0,845$ ($\chi^2 = 0,04$; df=1)	$p = 0,001$ ($\chi^2 = 15,5$; df=1) TKФ=0,001; OP=9,4 (95% ДИ 1,4;62,1)	0,001 ($\chi^2 = 30,9$; df=1) TKФ=0,001; OP=5,9 (95% ДИ 1,6;21,1)

p – критерий статистической значимости, определяемый с помощью методики χ^2 (Хи–квадрат)

χ^2 - значение критерия Хи–квадрат

df – число степеней свободы

TKФ – точный критерий Фишера

OP – относительный риск с обозначением 95%-доверительного интервала (ДИ)

Ретроспективный анализ 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 ИВЛ применяли в группе 3. Частота

применения НИВЛ, как шага респираторной поддержки перед ИВЛ, так же выше в группе 3. Применение ВПНО в 1,7 раз чаще требовалось в группе 3, чем в группе 2, и в 6,7 – раз чаще – в группе 1. При проведении антибиотикотерапии пациенткам группы 1, в большинстве случаев смены препаратов не проводили, при этом в группе 3 почти всем пациенткам в связи с развитием резистентности к ряду препаратов было назначено 2 и более схем. На фоне крайне тяжелого течения КИ у беременных группы 3 чаще (статистически значимо по сравнению с пациентками группы 2 ($\chi^2 = 35,1$; df = 1; p = 0,001) назначали, как правило, по жизненным показаниям, антикоагулянтные препараты для купирования жизнеугрожающих тромбозов, возникших на фоне постоянного введения лечебных дозировок НМГ. Ингаляции экзогенным сурфактантом проводили чаще в группе 2 ($\chi^2 = 8,9$; df = 1; p = 0,003) и в группе 3 ($\chi^2 = 13,1$; df = 1; p = 0,001), чем в группе 1, при этом статистической разницы в частоте назначения этого препарата между пациентками групп 2 и 3 не выявлено ($\chi^2 = 2,6$; df = 1; p = 0,108). Тоцилизумаб статистически значимо чаще вводили пациенткам группы 3 по сравнению с другими группами (группа 1/2 – $\chi^2 = 5,3$; df = 1; p = 0,021; ТКФ=0,041; группа 2/3 – $\chi^2 = 8,3$; df = 1; p = 0,004; ТКФ=0,008; группа 1/3 – $\chi^2 = 17,7$; df = 1; p = 0,001; ТКФ=0,001). Тоцилизумаб в группе 3 вводили во всех случаях двукратно, а в группе 2 – 7 из 19 (37 %) пациенток – двукратно. Препарат иммуноглобулина применяли активно в группе пациенток с неблагоприятным течением, при этом препарат в группе 3 вводился в 1,8 и 8,03 раз чаще, чем, соответственно, в группах 2 и 1. Эфферентные методы применяли в группе 3, (группа 2/3 $\chi^2 = 14,8$; df = 1; p = 0,001; ТКФ=0,001) причем наиболее часто использовали продленную гемодиафильтрацию, 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 применяли в виду высокой вероятности тератогенного действия. Наибольшее

количество родоразрешений было в группе 3, соответственно, противоковидные препараты вводили чаще пациенткам этой группы ($\chi^2 = 38,06$; $df = 2$; $p = 0,001$). Сравнение применения препаратов этой группы в отношении всех пациенток после родоразрешения, статистически значимые различия не выявило ($\chi^2 = 1,46$; $df = 2$; $p = 0,482$). Таким образом, объективно выявлено, что наибольшая активность в применении методов интенсивной терапии имелась в группе 3, так как это пациентки с самым тяжелым течением заболевания.

Таким образом, проведенный анализ ИТ позволил сделать следующие выводы:

- 1) в ряде случаев проводимая терапия носила выжидательный характер, что особенно актуально в отношении использования методов экстракорпорального лечения у пациенток с крайне тяжелым течением КИ;
- 2) низкая частота применения пульс-терапии метилпреднизолоном связана с запоздалым решением о возможности применения данного метода гормональной противовоспалительной терапии. Проведение пульс-терапии позволит снизить выраженность воспалительной реакции в разгаре течения КИ;
- 3) в случаях крайне тяжелого течения КИ у беременных необходимо проведение комплексной терапии, направленной на все звенья патологического процесса: подавление воспалительной реакции – пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим назначением дексаметазона, двукратное введение тоцилизумаба, а также выведение провоспалительных факторов с помощью методов экстракорпоральной гемокоррекции; ингаляционная терапия сурфактантом, причем назначенная терапия должна носить упреждающий характер.

3.6. Дифференцированный подход в интенсивной терапии у беременных

Общая характеристика пациенток прогностических групп проспективного исследования представлена в Таблице 16. Отсутствие значимых различий в группах позволило продолжить дальнейший статистический анализ.

Таблица 16 – Общая характеристика прогностических групп проспективного исследования

Показатель	Группа 1, n=25	Группа 2, n=21	Группа 3, n=8	p
Возраст, лет	31,1 (26,5;36,75)	31,5 (29;34,75)	34,2 (27;38)	0,2 ($\chi^2 = 3,22$; df=2)
ИМТ (индекс массы тела), кг/м ²	25,4 (23,6;29,4)	26,8 (24,5; 30,8)	29,5 (28,7;35,1)	0,09 ($\chi^2 = 5,17$; df=2)
Срок беременности, нед.	37,5 (31;39)	36,5(32,5;39)	32,2 (25;39)	0,92 ($\chi^2 = 0,16$; df = 2)
Процент поражения легких по КТ при поступлении в ОРИТ, %	2 (2;3)	2 (2;2)	2 (2;3)	0,1 ($\chi^2 = 3,73$; df = 2)
NEWS2, баллы	8 (6;9)	8(7;9)	9 (7;10)	0,35 ($\chi^2 = 1,11$; df=2)

p – критерий статистической значимости, определяемый с помощью методики χ^2 (Хи–квадрат)

За время госпитализации в ОРИТ состояние пациенток группы 1 оставалось стабильным, проводимая «базовая» 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 4,5 (3,5;6,5) суток.

Таблица 17 – Сравнение длительности лечения, случаев перевода на ИВЛ и общей летальности в исследуемых группах пациенток среднего риска неблагоприятного исхода

Показатель эффективности	2А, n= 29	2Б, n= 28	2В, n= 12	p
Длительность лечения в ОРИТ, суток	6,5 (5;8)	5,1 (4;6,3)	4,2 (3;5)	0,03* ($\chi^2 = 22,3$; $p_{2A/2B}=0,012$; $p_{2B/2B}=0,016$)
ИВЛ, случаев	4	0	0	0,001* ($\chi^2 = 20,2$; df = 2) $p_{2A/2B}=0,01$; $p_{2A/2B}=0,01$
Общая летальность, случаев	1	0	0	0,1 ($\chi^2 = 4,82$; df = 2)

p – критерий статистической значимости, определяемый с помощью методики χ^2 (Хи–квадрат)

Пациенткам группы 2 (таблица 17) кроме «базового» лечения назначали дополнительные лечебные мероприятия, включающие: ингаляции сурфактанта и однократное внутривенное введение тоцилизумаба. В группе среднего риска у пациенток, которые по тем или иным причинам получали только «базовое» лечение, статистически значимо выше длительность лечения в ОРИТ ($\chi^2 = 22,3$; $df = 2$; $p = 0,03$), а также частота перевода на ИВЛ ($\chi^2 = 20,2$; $df = 2$; $p = 0,001$) как показателя тяжести течения дыхательной недостаточности. Был отмечен один случай материнской смертности в группе 2В. Данные факты подтверждают значимость выделения категории пациенток среднего риска и необходимость проведения им дополнительных мероприятий интенсивной терапии.

Таблица 18 – Сравнение длительности лечения, случаев перевода на ИВЛ и 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	13,6 (18,2;11,3)	13,2 (17,5;9,4)	8,6 (10,5;7,2)	0,02* $(\chi^2 = 8,23; df = 2)$ $p_{3A/3B}=0,002$
ИВЛ, случаев	10	4	1	0,001* $(\chi^2 = 14,58; df = 2)$ $p_{3A/3B}=0,001$
Общая летальность, случаев	10	3	0	0,001 $(\chi^2 = 17,96; df = 2)$ $p_{3A/3B}=0,01$ $p_{3A/3B}=0,001$

p – критерий статистической значимости, определяемый с помощью методики χ^2 (Хи-квадрат)

Проведение комплексной ИТ в группе 3В (Таблица 18) – пациенток высокого риска неблагоприятного исхода – продемонстрировало статистически значимое снижение длительности лечения в ОРИТ ($\chi^2 = 8,23$; $df = 2$; $p = 0,02$), материнской смертности ($\chi^2 = 17,96$; $df = 2$; $p = 0,001$) и случаев перевода пациенток на ИВЛ ($\chi^2 = 14,58$; $df = 2$; $p = 0,001$). При этом по приведенным критериям эффективности проводимой ИТ не было выявлено значимых отличий в группах комплексной терапии (3В) и группе без проводимой эфферентной терапии (3Б).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

31 января 2020 года, по мере распространения КИ по всему миру и выявления у данного заболевания высокой заразности, скрытности инкубационного периода, вирулентности с высокой частотой развития летальных исходов, КИ была внесена ВОЗ в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих. Глобальное распространение инфекции по всему миру привело к тому, что 11 марта 2020 года была объявлена пандемия, ставшая проблемой всемирного здравоохранения.

Клиническая картина течения заболевания разнообразна: от бессимптомного варианта течения до крайне тяжелого критического состояния с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Восприимчивость к этому инфекционному заболеванию у всех одинакова, ввиду отсутствия иммунитета к нему. Возбудителем КИ является вирус SARS-CoV-2, относящийся к семейству бета-коронавирусов и являющийся по своей геномной структуре РНК-содержащим вирусом, что свидетельствует о его высокой способности к мутациям в зависимости от внешних условий и особенностей иммунитета человека. Попадая в организм, вирус поражает основные клетки-мишени, которыми являются эпителиальные клетки и макрофаги, мембрана которых троцна к взаимодействию с S-белком вируса. Формирующееся поражение жизненно важных органов (легкие, почки, печень) является ключевым звеном патогенеза заболевания. Эндотелиальная дисфункция приводит к повышенному риску тромбообразования.

Прогрессирующая беременность повышает риск тяжелого течения вирусных респираторных инфекций [49]. Это обусловлено изменениями в организме при нормально протекающей беременности. Увеличение потребления кислорода, снижение дыхательных объемов на фоне увеличения матки в размерах, а также состояние физиологического иммунодефицита ввиду формирования аллоиммунного плода являются благоприятной почвой для инфицирования и быстрого прогрессирования заболевания.

В ходе диссертационного исследования проанализированы группы беременных и небеременных пациенток репродуктивного возраста, у которых подтверждена КИ. Доказано, что беременные пациентки в 35,5 (95% ДИ 26,8;47,1) раз чаще госпитализируются в ОРИТ, что свидетельствует о более тяжелом варианте течения заболевания у данной категории. С другой стороны, Espiritu A. et al. [56], отмечают, что медицинский персонал завышал объективные показатели в сторону ухудшения состояния, демонстрируя при этом повышенное беспокойство за состояние здоровья беременных.

Среди госпитализированных в ОРИТ пациенток, стоит отметить более тяжелый вариант течения заболевания у небеременных. Данный факт подтверждается высоким показателем смертности в данной группе, который в 5,7 (95% ДИ 2,9;11,1) раз выше показателя материнской смертности в группе беременных, при этом статистических различий в значениях шкалы NEWS2 и степени поражения легких (по результатам КТ-исследования) при поступлении в ОРИТ выявлено не было, что свидетельствует о низкой прогностической способности этих клинических методов. Небеременные пациентки были старше беременных (41,5 (31,8;47) год и 35,2 (32,8;38) года, при $p=0,01$), но при этом медианы возрастов пациенток находятся в пределах значений позднего репродуктивного возраста, поэтому однозначно сказать, что возраст мог стать одной из таких причин, нельзя. В ряде случаев у небеременных КИ протекала на фоне генетических особенностей, клинические проявления которых ввиду возраста отсутствовали и не были распознаны во время лечения в инфекционном стационаре [13]. Особенностью наблюдения в медицинских учреждениях пациенток акушерского профиля (наблюдение в женской консультации, скрининговые осмотры) является выявление заболевания на ранних стадиях, хотя в проведенном исследовании не были выявлены статистически значимые различия в длительности заболевания от момента первых симптомов заболевания до госпитализации в ОРИТ (9,5 против 9 суток при $p=0,061$). Высокая частота госпитализации в ОРИТ беременных связана, в том числе, с субъективным фактором – с желанием медицинского персонала профильного отделения «перестраховаться» в условиях

высокой загруженности. Zare M. et. al. в своем исследовании [174] подтверждают факт более тяжелого течения заболевания у небеременных. Отмечаются высокие показатели провоспалительных факторов (уровень лейкоцитов, индекс НЕЙТРО/ЛИМФ, ферритин и ЛДГ) у небеременных пациенток как при поступлении в ОРИТ, так и на 3-е сутки лечения, несмотря на всю возможную проводимую интенсивную терапию. Таким образом, стоит отметить более тяжелый вариант течения КИ у небеременных женщин репродуктивного возраста, при этомоценка состояния при поступлении в ОРИТ с помощью клинической шкалы NEWS2 и картина поражения легких при КТ-исследовании, не позволяют это объективно это подтвердить.

Однако тяжесть заболевания у небеременных женщин не соответствовала более частому применению методов респираторной терапии, их использование выше у беременных. Частота применения ИВЛ у беременных выше, чем у небеременных пациенток, как и длительность процедуры на одну пациентку (57,7 % против 47 %; 3,45 против 5,82 суток при $p=0,003$). НИВЛ применяли в двух группах с одинаковой частотой и длительностью (40 % и 37 %; 1,76 и 3,62 суток соответственно при $p=0,114$), что объясняется особенностью данного метода. Высокая вероятность аэрогенного распространения возбудителя SARS-CoV-2, субъективно плохая переносимость метода пациентками создают трудности для его применения [6]. Трудности с подбором маски для НИВЛ, пролежни на лице при длительном и избыточном давлении на лицо, необходимость снятия ее при приемах жидкости и пищи, либо постоянная утечка при проведении зондового питания, снижают качество респираторной терапии.

Изменения газового состава крови в сравниваемых группах объясняются как высокой долей применения методов респираторной терапии у беременных, так и физиологическими изменениями при беременности, которые включают в себя увеличение потребление кислорода на 20–30% и соответствующее увеличение содержания кислорода в крови [46]. Нормально протекающая беременность характеризуется дыхательным алкалозом, сопровождающееся повышением уровня pH до 7,44, что соответствует верхней границе нормы. Это объясняется

изменениями со стороны дыхательной системы на фоне увеличенного размера матки. Дыхательный алкалоз компенсируется повышенной секрецией HCO_3 -аниона, что приводит к снижению его концентрации в крови и снижению буферной емкости крови [63]. Статистически значимое увеличение лактата в артериальной крови у небеременных женщин как при поступлении в ОРИТ, так и при интенсивной терапии, связано с нарушением перфузии и развитием синдрома гипоциркуляции. Высокий уровень лактата у беременных, по данным исследования Schuarzberg P. et al. [150], сопровождает течение преэклампсии и крайне тяжелой ее формы – HELLP-синдрома. На фоне метаболических нарушений, сопровождающихся высокой продукцией недоокисленных продуктов обмена, отмечается снижение их утилизации ввиду дисфункции печени. При этом у небеременных пациенток высокий уровень лактата, в большинстве случаев, является проявлением сепсиса и септического шока.

Существующие модели прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода универсальны и лишены специфичности в отношении нормальных изменений в организме беременных. В зарубежной литературе найдено несколько прогностических шкал, разработанных и апробированных на беременных.

Одна из них – модель прогнозирования для оценки риска критического исхода COVID-19 у беременных женщин при поступлении в отделении интенсивной терапии [39]. Модель основана на ретроспективном исследовании беременных, находившихся на лечении в 8 больницах 4 стран. Все потенциальные предикторы были оценены в расширенной модели прогнозирования fullCOMIT (full-COvid Maternal Intensive Therapy) и только базовые факторы в сокращенной модели прогнозирования miniCOMIT (mini-COvid Maternal Intensive Therapy). Модель miniCOMIT может использоваться для информирования беременных женщин о риске развития тяжелой формы КИ и возможного неблагоприятного исхода при поступлении в стационар. Основные пункты этой модели – возраст, индекс массы тела и срок беременности. Модель fullCOMIT включает в себя – индекс массы тела, отношение абсолютных значений нейтрофилов к лимфоцитам, уровень СРБ и наличие симптомов воспаления нижних дыхательных путей. Разрешающая

способность каждой модели, оцениваемая по показателю AUROC (Area Under Receiver Operator Curve), соответствовала 0,73 для miniCOMIT и 0,85 для fullCOMIT.

Другой известный способ – шкала оценки ABC2-SPH – прогностическая модель оценки внутрибольничной смертности для пациентов с КИ, основанная на сопутствующих заболеваниях, клинических характеристиках и лабораторных результатах. [141]. Она включает семь переменных: возраст, значения азота мочевины в крови, сопутствующие заболевания, С-реактивный белок, отношение насыщения крови кислородом, определяемое с помощью пульсоксиметрии, к доле вдыхаемого кислорода (Sp/F), количество тромбоцитов и частоту сердечных сокращений. Данная модель изначально рассчитана для всех пациентов с подтвержденным диагнозом КИ. Авторы применили эту шкалу для оценки клинических исходов у беременных и получили хорошие результаты. Однако, описанные модели не совершенны и имеют недостатки.

Модель оценки внутрибольничной смертности пациентов с КИ сформирована на базе клинических данных мужчин и женщин различного возраста с положительным ПЦР тестом на возбудителя SARS-CoV-2 и не учитывает особенности изменений организма при беременности. Абсолютные значения лабораторных показателей не берут в расчет физиологические перестройки в организме женщины, связанные с беременностью. Референсные значения лабораторных показателей у такой группы населения отличаются от таковых у небеременных [168]. Степень выраженности отличий некоторых показателей у этих двух категорий пациентов увеличивается в зависимости от срока беременности. Оба метода не учитывают динамику течения заболевания. Если использовать указанные модели, получается невозможным определить вероятность неблагоприятного исхода на данном этапе лечения. Нет инструмента, с помощью которого можно было бы определить тенденцию в течении патологического процесса у беременной. Некоторые пункты этих шкал в условиях приемного отделения или палаты интенсивной терапии могут быть неправильно или неоднозначно интерпретированы медицинским персоналом при значительном потоке больных, а также при

затрудненном контакте с пациентом (языковой барьер, нарушение сознания, стресс беременной, связанный с заболеванием, невозможность связи с родственниками для уточнения анамнеза).

Разработка способа прогнозирования неблагоприятного исхода и расчета ПИ позволяет разделить весь поток поступающих в ОРИТ пациенток на три прогностические группы и обосновать схемы интенсивной терапии в каждой из них в соответствии с дифференцированным подходом. В ходе анализа отечественной и зарубежной литературы не было найдено работ, в которых весь поступающий поток беременных с тяжелыми формами КИ разделяют на группы. Суховецкий А. В. в своем диссертационном исследовании [32] выделяет категории пациентов с послеоперационным панкреатитом (ПП) в соответствии с тяжестью течения заболевания. Выделение таких групп пациентов с дисфункцией поджелудочной железы, а также с латентным и прогрессирующим типами течения ПП в соответствии со значением диагностического индекса и назначением соответствующих схем ИТ («базовое» лечение, мероприятия «неспецифического» характера и «специфическое» лечение) способствовало повышению эффективности лечения пациентов с ПП.

Целесообразность выделения прогностических групп у беременных с КИ в ОРИТ была подтверждена в ходе сравнительного ретроспективного анализа клинического течения заболевания и проводимой интенсивной терапии.

Наиболее тяжелое течение заболевания объективно отмечено в группе с высоким риском неблагоприятного исхода. У пациенток данной группы выше длительность лечения в ОРИТ (11,5 против 5 и 6,5 суток, при $p=0,0001$), а также высокие показатели материнской смертности. Значения лабораторных исследований подтвердили неблагоприятный вариант течения КИ у беременных в этой группе. Значения провоспалительных показателей (уровень лейкоцитов, индекс НЕЙТРО/ЛИМФ, активность ЛДГ, СРБ, ИЛ-6, прокальцитонин, ферритин) у пациенток в группе 3 как при поступлении, так и на 3-е сутки лечения в ОРИТ остаются таковыми. В группе 3 статистически значимо выше ИМТ по сравнению с пациентками групп 1 и 2 (32,61 против 26,24 и 28 кг/м², при $p=0,002$). Доказано, что

ожирение является фактором неблагоприятного течения КИ для всех категорий населения [9]. Патофизиология этой взаимосвязи до сих пор подлежит глубокому изучению. Вероятность развития острого почечного повреждения и выраженность «цитокинового» шторма ассоциировано с тяжелым течением КИ у пациентов с ожирением. Считается, что у пациентов с высоким значением ИМТ изначально повышена фоновая продукция провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о течении хронического воспаления. Жировая ткань способна накапливать вирусные частицы за счет экспрессии на поверхности адипоцитов рецепторов АПФ-2. Снижение мукоцилиарного клиренса, а также снижение резервов кардиореспираторной системы приводят к критическому течению КИ.

Отдельно хочется отметить клинический вариант течения КИ под маской преэклампсии. Mendoza M. et al. [132] в своей работе отметили, что в ряде случаев клинические проявления преэклампсии регрессировали после купирования дыхательной недостаточности и разрешения пневмонии при КИ у беременных. В качестве вывода авторы отметили необходимость выявления дополнительных критериев для решения тактики родоразрешения при лечении пациенток с преэклампсией и КИ.

Анализ полученных результатов лабораторного исследования должен проводиться с учетом тест-систем и методов лабораторного исследования [14]. В работе применены лабораторные методы исследования и аппаратура для них, которые широко распространены в стационарах города Санкт-Петербурга и России.

Проведенный анализ интенсивной терапии беременных прогностических групп также позволяет сделать объективный вывод о том, что в группе с высоким риском неблагоприятного течения заболевания выявляется наибольшая частота применения методов интенсивной терапии.

Для купирования дыхательной недостаточности применялись методы респираторной терапии, которые наиболее широко представлены в группе 3: ИВЛ в 81 % случаев; ВПНО – в 88 % наблюдений. Стоит отметить, что метод ВПНО достаточно часто применяли и в группе 2 (35 % случаев). Особенностью данного метода респираторной терапии является замещение мертвого пространства верхних

дыхательных путей воздушной смесью, обогащенной кислородом. Уменьшение сопротивления дыхательных путей, возможность создания положительного РЕЕР, согревание и увлажнение дыхательной смеси при проведении сеанса ВПНО позволяет улучшить показатели газообмена и оксигенации в легких беременных [90]. Данный метод субъективно хорошо переносится пациентками. Метод НИВЛ широко применяли в группах 2 и 3, но при этом в группе 3 это, как правило, промежуточный шаг перед интубацией трахеи и перевода пациентки на ИВЛ, а в группе 2 – непродолжительные сеансы с возвращением к ВПНО. В обзорной статье Mina B. et. al. [119] показали, что НИВЛ эффективен лишь в менее чем в 50% случаев. Применение НИВЛ в каждом втором случае приводит к последующему переводу на ИВЛ. Длительное проведение НИВЛ и задержка перевода на ИВЛ увеличивает вероятность неблагоприятного исхода. Wonga M.J. et al. в своей статье отмечают необходимость выбора упреждающего подхода в применении ИВЛ у беременных [115].

Респираторную терапию при ОРДС усиливали ингаляционным введением экзогенного сурфактанта. Ингаляции проводили в соответствии с методическими рекомендациями [20]. В проведенном исследовании Волчковой Е.В. и др. отмечают улучшение оксигенации, снижение летальности и частоты переводов на ИВЛ в группе пациентов, которые в качестве дополнительного патогенетического компонента лечения получали сурфактант-терапию [11]. В ряде работ отмечается хорошая эффективность данного метода лечения у беременных [19]. Применение больших доз сурфактанта (700 – 1000 мг. эндотрахеально болюсно с последующей ингаляцией препарата в течение 15 – 60 мин. в дозе до 60мг/час), а также необходимость проведения инвазивной вентиляции легких, осуществляющей в рамках существующего способа лечения ОРДС [23], было неприемлемо для нашего исследования.

Тромбопрофилактику проводили с учетом того, что нормально протекающая беременность является фактором риска развития ВТЭО [33], а тяжелое течение КИ повышает этот риск [5]. Пациентки всех групп получали лечебные дозы НМГ (для расчета дозы препарата учитывался вес пациентки). Только в группе 3 в 11 случаях

потребовалась эскалация такой терапии (при подозрении на ТЭЛА – проводили тромболитическую терапию по жизненным показаниям; при тромбозах вен нижних конечностей – постоянную инфузию НФГ).

Введение тоцилизумаба у беременных с тяжелыми формами КИ позволяет снизить выраженность «цитокинового шторма». Препарат вводили по решению консилиума с согласия пациентки в качестве off-label терапии. Показания для назначения тоцилизумаба достаточно сдержаны ввиду риска присоединения вторичной инфекции, особенно на фоне совместного применения с ГКС. Вследствие этого, в ряде случаев препарат назначали поздно и его эффективность была ниже. Abdullah S. et al. отмечают необходимость раннего введения тоцилизумаба для улучшения клинических исходов КИ у беременных [36]. В ходе проведенного ретроспективного анализа начало терапии тоцилизумабом соответствовало 3,9 (2,5;5,6) суток от поступления в ОРИТ. При этом в 81% случаев в группе 3 пациенткам препарат вводили двукратно. Петров В.И. и др. в своем обзоре [3] отмечают, что развитие инфекционных осложнений у пациенток, которым вводили одну дозу препарата, было ниже, чем у получивших 2 дозы (9% и 33% при $p=0,06$).

В качестве дополнительного компонента гормональной противовоспалительной терапии в дифференцированный подход включен метилпреднизолон, назначенный в виде пульс-терапии. Ретроспективно выявлено, что препарат редко назначался: 2 случая (13%) – в группе 3 и 7 случаев (15%) – в группе 2. Усугубление течения пневмонии и существующий иммунодефицит создавали ограничения для назначения препарата. Метилпреднизолон предпочтителен к введению у беременных, так как метаболизируется до прохождения плацентарного барьера [28]. Упреждающее назначение препарата в составе комплексной терапии, с точки зрения патогенеза, снизит концентрацию провоспалительных факторов в крови и уменьшит выраженность «цитокинового шторма».

Методы эфферентной терапии использовали редко (5 случаев (10 %) в группе 2 и 9 случаев (56 %) в группе 3) и их назначения носили выжидательный характер, то есть проводились в разгаре клинической картины КИ. При этом метод

плазмообмена применяли лишь в 4 случаях из 14. Проведенные исследования демонстрируют положительный эффект от процедуры плазмообмена при ОРДС у беременных пациенток с «цитокиновым штормом» при КИ [160]. Проведение процедуры плазмообмена позволяет вывести из организма токсины, медиаторы воспаления и ее проведение на ранних стадиях инфекционного заболевания будет способствовать достижению максимального успеха в лечении.

Проведение интенсивной терапии по методике дифференцированного подхода продемонстрировало свою эффективность в виде уменьшения длительности лечения пациенток в ОРИТ и позволило достичь улучшение клинического исхода.

Преимущества разработанного подхода:

- 1) выделение группы беременных пациенток с высоким риском неблагоприятного течения заболевания, которое трудно заподозрить при использовании стандартного набора клинических данных, поскольку в ряде случаев возможно развитие молниеносного критического состояния на фоне стабильного течения КИ у беременных [15];
- 2) выделение группы низкого риска неблагоприятного исхода позволяет предупредить чрезмерную лекарственную агрессию и обосновать целесообразность «базовой» терапии для данной группы пациенток;
- 3) обоснованное, исходя из значений ПИ, упреждающее назначение методов интенсивной терапии, дает возможность предотвратить развитие критических осложнений на ранних стадиях течения тяжелых форм КИ

Возможное ограничение проведенного исследования связано с различиями в преобладающих штаммах возбудителя КИ. В 2021 году это, как правило, дельта-штамм, отличающийся более тяжелым клиническим течением заболевания, а в 2022 год – это начало преобладания омикрон-штамма, проявляющегося высокой заразностью при благоприятных исходах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 поставила медицинское сообщество перед рядом проблем: во-первых, это новое инфекционное заболевание, знания о патогенезе и особенностях лечения которого крайне ограничены; во-вторых, заболевание протекает у разных людей по-разному и неизвестно, какие именно свойства восприимчивого организма на это влияют. Беременность – это физиологически новое состояние для женского организма, целью которой является вынашивание и рождение нового человека. Беременность и новое инфекционное заболевание создают сложности для выбора метода интенсивной терапии, тактики ведения таких пациенток.

При оценке течения заболевания у беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста отмечается высокая доля госпитализации первых в ОРИТ. Вероятность госпитализации в ОРИТ у беременных с тяжелой и крайне тяжелой формой КИ в 35,5 раз (95 % ДИ 26,83;47,05) выше, чем у небеременных женщин с аналогичной формой заболевания. Это обусловлено в том числе субъективной переоценкой медицинским персоналом состояния беременных в сторону ухудшения. Большая нагрузка на лечебные учреждения в период пандемии, высокая ответственность, а также вероятность быстрого прогрессирования заболевания приводят к субъективному повышению показателей для раннего перевода беременных с КИ в ОРИТ, где, как правило, требуется проведение наблюдения и мониторинга жизненно важных функций. Небеременные женщины репродуктивного возраста не относились к группе высокого риска неблагоприятного течения заболевания, поэтому настороженность лечащих врачей по отношению к ним была снижена. В связи с этим, у таких пациенток при поступлении в ОРИТ была развернутая клиническая картина тяжелого и крайне тяжелого течения КИ, что на тот момент времени, еще не находило отражения в ключевых показателях тяжести заболевания, но ряд данных лабораторного исследования это подтверждало. Высокие значения провоспалительных факторов у таких пациенток за весь период

госпитализации в ОРИТ, постепенное прогрессирование тяжести состояния приводили к ухудшению их состояния. Вероятность летального исхода у небеременных женщин с тяжелой и крайне тяжелой формой КИ в 5,7 раз выше (95 % ДИ 2,96;11,1), чем у беременных с аналогичной формой заболевания.

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 вариантом медицинской сортировки.

Расчет ПИ позволяет разделить пациенток на группы. Клиническое сравнение течения заболевания в обозначенных прогностических группах подтвердил обоснованность такого решения. Все лечебные мероприятия, проводимые в рамках руководящих документов, были распределены в соответствии с показателями в определенной прогностической группе. Это позволило разработать дифференцированный подход, основанный на расчете ПИ, определении принадлежности пациентки к определенной прогностической группе и в соответствии с этим определение лечебной тактики.

В основе разработанного подхода (Таблица 19) лежит принцип упреждающего назначения терапии, позволяющей на ранних этапах лечения осуществлять профилактику жизнеугрожающих состояний. С другой стороны, такой подход к проводимой терапии позволяет избежать необоснованного назначения лекарств, лечебных воздействий и вследствие этого отдаленных последствий для матери и ребенка.

Итогом проводимой интенсивной терапии является снижение сроков лечения пациенток в ОРИТ, а также показателя материнской смертности, что является социально значимым критерием, демонстрирующим экономический потенциал государства.

Таблица 19 – Интенсивная терапия коронавирусной инфекции у беременных прогностических групп

Мероприятия интенсивной терапии	Группа низкого риска неблагоприятного исхода (ПИ менее 0)	Группа среднего риска неблагоприятного исхода (ПИ от 0 до 0,3139)	Группа высокого риска неблагоприятного исхода (ПИ более 0,3139)
Респираторная терапия	+	+	+
Начальная антибактериальная терапия	+	+	+
Противовоспалительная гормональная терапия	+	+	+
Лечебные дозировки НМГ	+	+	+
ИнTRANАЗАЛЬНОЕ введение интерферона альфа-2b	+	+	+
Консервативная тактика инфузционной терапии	+	+	+
Ингаляции сурфактанта	-	+	+
Однократное введение тоцилизумаба	-	+	-
Двукратное введение тоцилизумаба	-	-	+
Усиленная гормональная противовоспалительная терапия	-	-	+
Плазмообмен	-	-	+

ВЫВОДЫ

1. Особенностями 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 отделении 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 ОРИТ, учитывая результаты утренних лабораторных исследований. Значения лабораторных показателей использовать в соответствующих единицах измерения (лейкоциты – $10^9/\text{л}$; билирубин – мкмоль/л; ЛДГ – ЕД/л; ИЛ-6 – пг/мл; прокальцитонин – мг/мл).

2. Расчетные значения прогностического индекса 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, проводить «базовую» терапию и мониторинг в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. В рамках респираторной терапии 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. Проводить начальную антибактериальную терапию. Для противовоспалительной гормональной терапии назначить дексаметазон 24 мг в сутки на два введения с постепенным снижением дозировок. Для профилактики тромбоэмбологических осложнений вводить низкомолекулярные гепарины в лечебных дозировках, исходя из идеального веса пациентки.

Целесообразно минимизировать объем инфузионной терапии, а регидратацию осуществлять пероральным введением жидкости.

При значении прогностического индекса от 0 до 0,3139, что свидетельствует о среднем риске неблагоприятного исхода, дополнительно назначить, кроме «базового» лечения, ингаляционную терапию экзогенным препаратом сурфактанта по 100 мг 2 раза в сутки с помощью небулайзера, а также однократно вводить тоцилизумаб в расчетных дозировках. При низкой эффективности неинвазивных методов респираторной поддержки, переходить к инвазивной искусственной вентиляции легких.

4. Комплексную интенсивную терапию при значении прогностического индекса 0,3139 и более, что соответствует высокой вероятности неблагоприятного исхода дополнить, кроме мероприятий предыдущих уровней, двукратным введением тоцилизумаба в расчетных дозировках с интервалом 12 часов, назначить метилпреднизолон в режиме пульс-терапии, инициировать проведение сеансов плазмообмена методом 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 получения формул прогнозирования неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции у беременных. Использование данного алгоритма позволит прогнозировать исходы при других заболеваниях и травмах.

Возможное применение формулы прогнозирования при других инфекционных заболеваниях, пандемиях, в том числе у беременных, является задачей будущих исследований. Применение дополнительных методов диагностики сможет усилить качество расчетных формул, улучшить показатели чувствительности и специфичности.

Исследования в области интенсивной терапии у беременных позволит включить в дифференцированный подход новые методы лечения, что сделает возможным улучшение исходов заболевания и снижение вероятности развития критических осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление;

ВВИГ – внутривенно вводимый иммуноглобулин;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ВПНО – высоко поточная назальная оксигенация;

ДЗМ – департамент здравоохранения г. Москвы;

ДИ – доверительный интервал;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

Индекс НЕЙТРО/ЛИМФ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам;

ИО – индекс оксигенации;

ИПСФ – индуцированный прогестероном связывающий фактор;

КИ – коронавирусная инфекция;

КТГ – кардиотокография;

ЛПС – липополисахарид;

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких;

НМГ – низкомолекулярный гепарин;

НФГ – нефракционированный гепарин;

ОР – относительный риск;

ОРДС – острый респираторный синдром;

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;

ПВВГДФ – продленная вено-венозная гемодиафильтрация;

ПДКВ (РЕЕР) – положительное давление в конце выдоха;

ПИ – прогностический индекс

ПО – плазмообмен;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

РНК – рибонуклеиновая кислота;

СВ – сердечный выброс;

ТКФ – точный критерий Фишера;

ЭКМО – экстракорпоральная мембранные оксигенация.

ACOG – Американский колледж акушеров и гинекологов;

FDA – агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США по обороту лекарственный препаратов;

PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови;

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови;

SMFM – Общество медицины матери и плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян, Р. В. Независимые предикторы летального исхода у хирургических пациентов отделения интенсивной терапии / Р. В. Акопян // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 54-61.
2. Ветряная оспа и беременность: риски для матери и плода. Пути решения проблемы / И.В. Кольцова, Э.А. Домонова, О.Ю. Сильвейстрова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 87-93.
3. Вопросы безопасности терапии тоцилизумабом и другими ингибиторами интерлейкинов / В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Д.А. Некрасов [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т.10, №1. – С. 34-47.
4. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: Этиотропная и респираторная терапия, акушерская тактика, профилактика: Клинические рекомендации // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 4, №1. – С. 50-55.
5. Громенко, Р.И. Оценка состояния системы гемостаза при новой коронавирусной инфекции covid-19 у беременных и родильниц: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Громенко Регина Ильдаровна. – Уфа, 2023. – 24 с.
6. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома / А.И. Ярошецкий, А.И. Грицан, С.Н. Авдеев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 2. – С. 5-39.
7. Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации / Е.С. Ворошилина, Р.А. Овсепян, Е.Э. Плотко [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 4. – С. 40–45.
8. Жирнов, О.П. Асимметричная структура вируса гриппа А и новая функция матриксного белка M1. О.П. Жирнов // Вопросы вирусологии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 149-154.

9. Индекс массы тела как предиктор тяжести течения коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Т.А. Слесарева, О.В. Груздева, О.Л. Тарасова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 29-44.
10. Интенсивная терапия тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии в период эпидемии гриппа 2016 г. в Санкт-Петербурге / В.А. Волчков, Д.Г. Ларин, О.Н. Титова [и др.] // Медицинский альянс. – 2018. – № 4. – С. 25-30.
11. Использование ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Маркеры эффективности / Е.В. Волчкова, Ю.С. Александрович, О.Н. Титова [и др.] // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, №7. – С. 352-359.
12. Ковальчук, А.С. Течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременной (клинический случай) / А.С. Ковальчук, А.Н. Кучерявенко // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 75-79.
13. COVID-19 у беременных и небеременных пациенток раннего репродуктивного возраста / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, К.Г. Шаповалов [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, №3. – С. 255-259.
14. Критические значения лабораторных показателей в формировании исхода у пациентов с COVID-19 / В.А. Волчков, А.С. Пушкин, С.А. Рукавишникова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 5. – С. 23-28.
15. Лекарственная терапия при COVID-19: вариативные рекомендации // Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2023. – URL: <http://who/2019-nCoV/therapeutics/2023.1> (дата обращения 01.04.2024).
16. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции: обзор возможностей / А.А. Соколов, Д.В. Соколов, Д.В. Певзнер [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 31-40.
17. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока / Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая, О.С. Филиппов, Е.М. Шифман // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – №2. – С. 41-48.

18. Новая коронавирусная инфекция у беременных: риски для матери и новорожденного / А.А. Якубина, А.Н. Аксенов, И.И. Бочарова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23, №2. – С. 34-40.
19. Опыт применения сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у пациенток акушерского профиля / М.В. Швечкова, И.И. Кукарская, Р.Н. Марченко [и др.] // Ремедиум. – 2020. – Т. 11, № 12. – С. 42-47.
20. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Минздрав России. Версия 5. – Москва, 2021. – 135с.
21. Особенности течения пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, у госпитализированных пациентов: опыт Санкт-Петербурга / О.Н. Титова, В.А. Волчков, Н.А. Кузубова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2020. – №11. – С.9-13.
22. Пандемии гриппа и подготовка живых гриппозных вакцин для их сдерживания / Е.М. Дорошенко, Е.П. Григорьева, И.Н. Исакова-Сивак [и др.] // Биосфера. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 277-286.
23. Патент №2149016 Российская Федерация, МПК A61K38/00, 38/17, A61P11/00. Способ лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых: №99113397/14: заявл. 01.07.1999: опубл. 20.05.2000 / Розенберг О.А., Волчков В.А. – 12с.
24. Попов, А.П. Грипп у беременных / А.П. Попов, О.И. Киселев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 40-43.
25. Применение неинвазивной вентиляции легких (второй пересмотр). Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // А.И. Ярошецкий, А.В. Власенко, А.И. Грицан [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – №. 6. – С. 5-19.
26. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10. – Москва, 2021. – 261 с.
27. Результаты мониторинга критических акушерских состояний и итоги аудита случаев near miss в Санкт-Петербурге по данным регистра КАС ВИМИС "АКИНЕО"

- в 2021 году / В.Ф. Беженарь, Е.Л. Шешко, О.С. Филиппов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – №5. – С. 118-127.
28. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом / Е.В. Попова, Т.М. Кукель, А.И. Муравин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 10. – С. 52-56.
29. Сравнение эпидемий гриппа в России, вызванных пандемическим вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 в период с 2009 по 2013 г / Л.С. Карпова, А.А. Соминина, Е.И. Бурцева [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, №3. – С. 19-24.
30. Сто анкет из перепрофилированных стационаров: какими силами и средствами мы боролись со «второй волной» новой коронавирусной инфекции COVID-19? / К.М. Лебединский, И.Б. Заболотских, М.Ю. Киров [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – №3. – С. 41-51.
31. Стратегия эффективного административного контроля антимикробной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля: ретроспективное pilotное исследование / И.И. Хайруллин, Д.Н. Проценко, М.А. Магомедов [и др.] // Менеджер здравоохранения. – 2024. – № 3. – С. 54-63.
32. Суховецкий, А.В. Ранняя диагностика и опережающая интенсивная терапия острого панкреатита после операций в гепатопанкреатодуodenальной зоне: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Суховецкий Александр Владимирович. – Санкт-Петербург, 2001. – 25с.
33. Тромбопрофилактика в акушерстве: проблемы и решения / А.В. Куликов, Е.М. Шифман, С.Р. Беломестнов [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – №4. – С. 14-20.
34. Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование) / В.И. Вечорко, О.В. Аверков, Д.В. Гришин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, №3. – С. 3103.

35. A systematic review and meta-analysis of data on pregnant women with confirmed COVID-19: clinical presentation, and pregnancy and perinatal outcomes based on COVID-19 severity / Z.S. Lassi, A. Ana, J.K. Das [et al.] // Journal of Global Health. – 2021. – Vol 11. – P. 05018.
36. Abdullah, S. Use of Intravenous Tocilizumab in Pregnancy for Severe Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: Two Case Reports / S. Abdullah, N. Bashir, N. Mahmood // Journal of Medical Case Reports. – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 426.
37. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy / D.E. Cole, T.L. Taylor, D.M. McCullough [et al.] // Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 33, № 10. – P. 269-278.
38. Alaily, A.B. Pulmonary ventilation in pregnancy / Alaily A.B., Carroll K.B // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 1978. – Vol. 85, № 7. – P. 518-524.
39. An internally validated prediction model for critical COVID-19 infection and intensive care unit admission in symptomatic pregnant women / E. Kalafat, S. Prasad, P. Birol [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 226, № 3. – P. 403-416.
40. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection / K. Althaus, I. Marini, J. Zlamal [et al.] // Blood. – 2021. – Vol. 137, № 8. – P. 1061-1071.
41. Antimicrobial Resistance Research in a Post-Pandemic World: Insights on Antimicrobial Resistance Research in the COVID-19 Pandemic / J. Rodriguez-Bano, G.M. Rossolini, C. Schultsz [et al.] // The Journal of Global Antimicrobial Resistance. – 2021. – Vol. 25. – P. 5-7.
42. Aoyama, K. Fetal outcome in the critically ill pregnant woman / K. Aoyama, P.G. Seaward, S.E. Lapinsky // Critical Care. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 307.
43. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review // A. Maiese, A.C. Manetti, R. La Russa [et al.] // Forensic Science, Medicine and Pathology. – 2021. – Vol. 17, № 2. – P. 279-296.
44. Batah, S.S. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: a pathological review for clinicians / S.S. Batah, A.T. Fabro // Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 176. – P. 106239.

45. Campbell, L.A. Implications for the pregnant patient / L.A. Campbell, R.A. Klocke // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 163, № 5. – P. 1051-1054.
46. Carbillon, L. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation / L. Carbillon, M. Uzan, S. Uzan // Obstetrical and Gynecological Survey. – 2000. – Vol. 55. – P. 574-581. (53)
47. Case Series of Successful Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Treatment in 4 Pregnant Patients with Severe COVID-19-Induced Hypoxia / M. Geriak, D. McGrosso, D.J. Gonzalez [et al.] // American Journal of Case Reports. – 2022. – Vol. 23. – e936734.
48. Challenges and Pitfalls of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Critically-Ill Pregnant and Peripartum Women with COVID-19: A Retrospective Case Series / P. Piwowarczyk, M. Porzak, M. Szczukocka [et al.] // The International Journal of Obstetric Anesthesia. – 2023. – Vol. 53. – P. 103625.
49. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Pneumonia in Pregnancy Compared with Infected Nonpregnant Women / M. Vizheh, S. Muhibin, F. Aghajani [et al.] // The International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2021. – Vol. 153. – P. 462-468.
50. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy / M. Marzi, A. Vigano, D. Trabattoni [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. – 1996. – Vol. 106. – P. 127-133.
51. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children / H. Liu, F. Liu, J. Li [et al.] // Journal of Infection. – 2020. – Vol. 80, № 5. – e7-e13.
52. Clinical characteristics and laboratory results of pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China / Z. Wang, Z. Wang, G. Xiong [et al.] // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 150, № 3. – P. 312-317.
53. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19 / K.S. Jering, B.L. Claggett, J.W. Cunningham [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2021. – Vol. 181, № 5. – P. 714-717.
54. Clinical Guidelines for Caring for Women with COVID-19 during Pregnancy, Childbirth and the Immediate Postpartum Period / P. Pavlidis, K. Eddy, L. Phung [et al.] //

Women and Birth Journal of Australian College of Midwives. – 2021. – Vol 34. – P. 455-464.

55. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis / J.E. Allotey, M. Stallings, D. Bonet [et al.] // The British Medical Journal. – 2020. – Vol. 370. – m3320.
56. Clinical Outcomes of COVID-19 Infection in Pregnant and Nonpregnant Women: Results from The Philippine CORONA Study / A.I. Espiritu, S.L. Bravo, H.A. Sombilla [et al.] // Vaccines. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 226.
57. Clinical outcomes of maternal and neonate with COVID-19 infection – Multicenter study in Saudi Arabia / A. Al-Matary, F. Almatari, M. Al-Matary [et al.] // Journal of Infection and Public Health. – 2021. – Vol. 14, № 6. – P. 702-708.
58. Clinical presentation and outcomes of pregnant women with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis / R. Matar, L. Alrahmani, N. Monzer [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 828. – P. 1-3.
59. Compassionate use of remdesivir in pregnant women with Severe Coronavirus Disease 2019 / R.M. Burwick, S. Yawetz, K.E. Stephenson [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 73. – e3996-e4004.
60. Computed tomography assessment of PEEP-induced alveolar recruitment in patients with severe COVID-19 pneumonia / L. Ball, C. Robba, L. Maiello, J. Herrmann [et al.] // Critical Care. – 2021. – Vol. 25, № 81. – P. 1-10.
61. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy / P. Dashraath, J.L.J. Wong, M.X.K. Lim [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 222. – P. 521-531.
62. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients with Coronavirus Disease (COVID-19) / A.F. Saad, L. Chappell, G.R. Saade [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 136, № 4. – P. 823-826.
63. Costantine, M.M. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy / M.M. Costantine, G.D. Hankins, L. Pacheco // Frontiers in Pharmacology. – 2014. – Vol. 5. – P. 1-5.

64. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy / E. Vlachodimitropoulou Koumoutsea, A.J. Vivanti, N. Shehata [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1648-1652.
65. COVID-19 and Pregnancy: An Updated Review about Evidence-Based Therapeutic Strategies / A. Favilli, M. Mattei Gentili, F. De Paola [et al.] // Journal of personalized medicine. – 2023. – Vol. 13, №7. – P. 1035.
66. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome / L. Gattinoni, S. Coppola, M. Cressoni [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 201, № 10. – P. 1299-1300.
67. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. G. Capobianco, L. Saderi, S. Aliberti [et al.] // European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology. – 2020. – Vol. 252. – P. 543-558.
68. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? / L. Gattinoni, D. Chiumello, P. Caironi [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1099-1102.
69. COVID-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs / A. Bartoli, F. Gabrielli, T. Alicandro [et al.] // Internal and Emergency Medicine. – 2021. – Vol. 16. – P. 281-308.
70. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / P. Horby, W.S. Lim, J.R. Emberson [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2021. –Vol. 384, № 8. – P. 693-704.
71. Does the fetus limit antibiotic treatment in pregnant patients with COVID-19? / T. Ramírez-Lozada, M.C. Loranca-García, C.E. Fuentes-Venado [et al.] // Antibiotics (Basel Switzerland). – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 252.
72. Effect of parity on maternal cardiac function during the first trimester of pregnancy / O.M. Turan, C. De Paco, N. Kametas [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2008. – Vol. 32. – P. 849-854.
73. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117. – P. 10970-10975.

74. Effectiveness and Safety of Available Treatments for COVID-19 during Pregnancy: A Critical Review / A. Favilli, M. Mattei Gentili, F. Raspa [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35. – P. 2174-2187.
75. Effects of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal prognosis: what is the evidence? / A. F. Lopes de Sousa, H. E. Félix de Carvalho, L. Braz de Oliveira [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 4176.
76. Elkus, R. Respiratory physiology in pregnancy / R. Elkus, J. Popovich // Clinics in Chest Medicine. – 1992. – Vol. 13. – P. 555-565. (65)
77. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis / Y. Xie, Z. Wang, H. Liao [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 640.
78. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P. 507-513.
79. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries / G. Bellani, J.G. Laffey, T. Pham [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 788-800.
80. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pregnancy: A Bridge to Delivery and Pulmonary Recovery for COVID-19-Related Severe Respiratory Failure / O. Yin, M. Richley, J. Hadaya [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 226. – P. 571-576.
81. Fatal outcome of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection is associated with immunopathology and impaired lung repair, not enhanced viral burden, in pregnant mice / G. Marcellin, J.R. Aldridge, S. Duan [et al.] // Journal of Virology. – 2011. – Vol. 85. – P. 1208-1219.
82. Feasibility of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation without Systemic Anticoagulation / C. Kurihara, J.M. Walter, A. Karim [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2020. – Vol. 110. – P. 1209-1215.

83. Fina, D. Extracorporeal Membrane Oxygenation without Systemic Anticoagulation: A Case-Series in Challenging Conditions / D. Fina, M. Matteucci, F. Jiritano [et al.] // The Journal of Thoracic Disease. – 2020. – Vol. 12. – P. 2113-2119.
84. Fishburne, J.I. Physiology and disease of the respiratory system in pregnancy. A review / J.I. Fishburne // Journal of Reproductive Medicine. – 1979. – Vol. 22, № 4. – P. 177-189.
85. Focusing Treatment on Pregnant Women with COVID Disease / A.R. Emanoil, L.E. Stochino, A. Feki [et al.] // Frontiers in Global Womens Health. – 2021. – Vol. 2. – P. 590945.
86. Galeotti, C. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases / C. Galeotti, S.V. Kaveri, J. Bayry // International Immunology. – 2017. – Vol. 29, № 11. – P. 491-498.
87. Greenberg, M. Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza, New York City, 1957 (From the Department of Health, New York City) / M. Greenberg, H. Jagobziner, J. Pakter // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1957. – Vol. 76, № 4. – P. 897-902.
88. Guidelines for pregnancy management during the COVID-19 pandemic: a public health conundrum / C. Benski, D. Di Filippo, G. Taraschi [et al.] // Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 21. – P. 8277.
89. Gutierrez, R. Remdesivir Use in Pregnancy during the SARS-CoV-2 Pandemic / R. Gutierrez, H. Mendez-Figueroa, J.G. Biebighauser // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35. – P. 9445-9451.
90. Hernandez, G. High-flow nasal cannula support therapy: new insights and improving performance / G. Hernandez, O. Roca, L. Colinas // Critical Care. – 2017. – Vol. 21. – P. 62–73.
91. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure / J.P. Frat, A.W. Thille, A. Mercat [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372, № 23. – P. 2185-2196.

92. Homer, C.S. The National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce: pregnancy and perinatal guidelines / C.S. Homer, V. Roach, L. Cusack // The medical journal of Australia. – 2022. – Vol. 217, № 9. – 114-119.
93. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506.
94. Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients with COVID-19 / F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. Van der Meer [et al.] // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 191. – P. 145-147.
95. Intravenous immunoglobulin plus methylprednisolone mitigate respiratory morbidity in coronavirus disease 2019 / G. Sakoulas, M. Geriak, R. Kullar [et al.] // Critical Care Explorations. – 2020. – Vol. 2, № 11. – e0280.
96. Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome (ICAR): Multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / A. Mazeraud, M. Jamme, R.L. Mancusi [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 158-166.
97. Jafari, M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis / M. Jafari, A. Pormohammad, S.A. Sheikh Neshin // Reviews in Medical Virology. – 2021. – Vol. 31, № 5. – C. 1-16.
98. Jamieson, D.J. An update on COVID-19 and pregnancy / D.J. Jamieson, S.A. Rasmussen // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 226, № 2. – P. 177-186.
99. Jevtic, S.D. Heparin-induced thrombocytopenia / S.D. Jevtic, A.M. Morris, T.E. Warkentin // Canadian Medical Association Journal. – 2021. – Vol. 193, № 20. – E736.
100. Jorgensen, S.C.J. Tocilizumab for Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy and Lactation: A Narrative Review / S.C.J. Jorgensen, S.E. Lapinsky // Clinical Microbiology and Infection. – 2022. – Vol. 28. – P. 51-57.

101. Key issues and trends in global health // World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. – URL: <http://iris.who.int> (дата обращения 06.12.2024).
102. Kindgen-Milles, D. Why the application of IVIG might be beneficial in patients with COVID-19 / D. Kindgen-Milles, T. Feldt, B.E.O. Jensen // The Lancet Respiratory Medicine. – 2022. – Vol. 10, № 2. – e15.
103. Klein, S.L. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines / S.L. Klein, A. Jedlicka, A. Pekosz // The Lancet Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 10. – P. 338-349.
104. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Z.L. Zhang, Y.L. Hou, D.T. Li [et al.] // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 2020. – Vol. 80, № 6. – P. 441-447.
105. Lam, C.M. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome / C.M. Lam, S.F. Wong, T.N. Leung // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2004. – Vol. 111. – P. 771-774.
106. Lampejo, T. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 in Pregnancy / T. Lampejo // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93. – P. 4114-4119.
107. LoMauro, A. Adaptation of lung, chest wall, and respiratory muscles during pregnancy: preparing for birth / A. LoMauro, A. Aliverti, P. Frykholm // Journal of Applied Physiology. – 2019. – Vol. 127, № 6. – P. 1640-1650.
108. LoMauro, A. Respiratory physiology of pregnancy: physiology masterclass / A. LoMauro, A. Aliverti // Breathe. – 2015. – Vol. 11, № 4. – P. 297-301.
109. Ma, J. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19 / J. Ma, P. Xia, Y. Zhou // Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 214, № 108408. – P. 1-3.
110. Marik, P.E. Venous thromboembolic disease and pregnancy / P.E. Marik, L.A. Plante // The New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359, № 19. – P. 2025-2033.

111. Maternal and Fetal Outcome in Pregnant Women with Critical COVID-19 Treated with Tocilizumab in a Tertiary Care Hospital in Dubai / B. Isaac, K. Hazari, D.K. Harb [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15. – e34395.
112. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID multinational cohort study / J. Villar, S. Ariff, R.B. Gunier [et al.] // JAMA Pediatrics. – 2021. – Vol. 175, № 8. – P. 817-826.
113. Mazur-Bialy, A.I. Pregnancy and Childbirth in the COVID-19 Era – The Course of Disease and Maternal – Fetal Transmission / A.I. Mazur-Bialy, D. Kołomańska-Bogucka, S. Tim // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9. – P. 37-49.
114. Mechanical Ventilation and Prone Positioning in Pregnant Patients with Severe COVID-19 Pneumonia: Experience at a Quaternary Referral Center / M.J. Wong, S. Bharadwaj, A.S. Lankford [et al.] // The International Journal of Obstetric Anesthesia. – 2022. – Vol. 49. – P. 103236.
115. Mechanical ventilation and prone positioning in pregnant patients with severe COVID-19 pneumonia: experience at a quaternary referral center / M.J. Wonga, S. Bharadwaja, A.S. Lankfordb [et al.] // International Journal of Obstetric Anesthesia. – 2021. – Vol. 49. – P. 103-236.
116. Mehta, N. Respiratory disease in pregnancy / N. Mehta, K. Chen, E. Hardy // Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology. – 2015. – Vol. 29, № 5. – P. 598-611.
117. MFM guidance for COVID-19 / R.C. Boelig, G. Saccone, F. Bellussi [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology Maternal-Fetal Medicine. – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. 100-106.
118. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection During Pregnancy: A Report of 5 Cases From Saudi Arabia / A. Assiri, G.R. Abedi, A.L. Masri [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 63, №7. – P. 951-953.
119. Mina, B. Noninvasive Ventilation in Treatment of Respiratory Failure-Related COVID-19 Infection: Review of the Literature / B. Mina, A. Newton, V. Hadda // Canadian Respiratory Journal. – 2022. – Vol. 31, № 9914081. – 8p.

120. Mohammadi, S. Understanding the Immunologic Characteristics of Neurologic Manifestations of SARS-CoV-2 and Potential Immunological Mechanisms / S. Mohammadi, F. Moosaie, M.H. Aarabi // Molecular Neurobiology. – 2020. – Vol. 57, № 12. – P. 5263-5275.
121. Monoclonal Antibody Treatment of Symptomatic COVID-19 in Pregnancy: Initial Report / J.S. Hirshberg, E. Cooke, M.C. Oakes [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 225. – P. 688-689.
122. Munnur, U. Airway problems in pregnancy / U. Munnur, B. de Boisblanc, M.S. Suresh // Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 33, № 10. – P. 259-268.
123. Nagamatsu, T. The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies / T. Nagamatsu, D.J. Schust // American Journal of Reproductive Immunology. – 2010. – Vol. 63. – P. 460-471.
124. National Heart In and blood Institute acute respiratory distress syndrome (ARDS) clinical trials Network: comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury / H.P. Wiedemann, A.P. Wheeler, G.R. Bernard [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354, № 24. – P. 2564-2575.
125. New lung functions in pregnancy / G.R. Baldwin, D.S. Moorthi, J.A. Whelton [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1977. – Vol. 127. – P. 235-239.
126. Nyangahu, D.D. Influence of Maternal Microbiota during Pregnancy on Infant Immunity / D.D. Nyangahu, H.B. Jaspan // Clinical and Experimental Immunology. – 2019. – Vol. 198. – P. 47-56.
127. Peju, E. Management and outcomes of pregnant women admitted to intensive care unit for severe pneumonia related to SARS-CoV-2 infection: the multicenter and international COVIDPREG study / E. Peju, F. Belicard // Intensive Care Medicine. – 2022. – Vol. 48, № 9. – P. 1185-1196.
128. Perrone, L.A. H5N1 and 1918 pandemic influenza virus infection results in early and excessive infiltration of macrophages and neutrophils in the lungs of mice / L.A. Perrone, J.K. Plowden, A. Garcia-Sastre // PLoS Pathogens. – 2008. – Vol. 8, № 4. – e1000115.

129. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy / S. Chandra, A.K. Tripathi, S. Mishra [et al.] // Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. – 2012. – Vol. 28, № 3. – P. 144-146.
130. Placental Transfer of Tocilizumab in a Patient with Rheumatoid Arthritis / Y. Tada, M. Sakai, Y. Nakao [et al.] // The official journal of the British Society for Rheumatology. – 2019. – Vol. 58. – P. 1694-1695.
131. Positive end-expiratory pressure in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: the heterogeneous effects / D. Chiumello, M. Bonifazi, T. Pozzi [et al.] // Critical Care. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 431.
132. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study / M. Mendoza, I. Garcia-Ruiz, N. Maiz [et al.] // BJOS: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2020. – Vol. 127. – P. 1374-1380.
133. Pregnancy and COVID-19 / E.A.N. Wastnedge, R.M. Reynolds, S.R. van Boeckel [et al.] // Physiological Reviews. – 2021. – Vol. 101. – P. 303-318.
134. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome / S.F. Wong, K.M. Chow, T.N. Leung [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2004. – Vol. 191, № 1. – P. 292-297.
135. Prone Positioning for Pregnant Women with Hypoxemia Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / M.C. Tolcher, J.R. McKinney, C.S. Eppes [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 136. – P. 259-261.
136. Proning Modus Operandi in Pregnancies Complicated by Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to COVID-19 / L. Cojocaru, O.M. Turan, A. Levine [et al.] // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35. – P. 9043-9052.
137. Putting it all together: clinical considerations in the care of critically ill obstetric patients with COVID-19 / C. Oxford-Horrey, M. Savage, M. Prabhu [et al.] // American Journal of Perinatology. – 2020. – Vol. 37, № 10. – P. 1044-1051.
138. Raghupathy, R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy / R. Raghupathy // Immunology Today. – 1997. – Vol. 18. – P. 478-482.

139. Rapid Advice Guideline for the Diagnosis and Treatment of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infected Pneumonia (Standard Version) / Y.H. Jin, L. Cai, Z.S. [et al.] // Military Medical Research. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 1-23.
140. Recommendations for Antibacterial Therapy in Adults with COVID-19 – An Evidence Based Guideline / E. Sieswerda, M.G. de Boer, M.M.J. [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2021. – Vol. 27. – P. 61-66.
141. Reis, Z.S. Mechanical ventilation and death in pregnant patients admitted for COVID-19: a prognostic analysis from the Brazilian COVID-19 registry score / Z.S. Reis, M.C. Pires, L.E. Ramos // BMC Pregnancy Childbirth. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 1-12.
142. Respiratory function in singleton and twin pregnancy / F. McAuliffe, H.N. Kametas., J. Costello [et al.] // BJOS: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2002. – Vol. 109. – P. 765-768.
143. Robinson, D.P. 17beta-estradiol protects females from influenza a virus pathogenesis by suppressing inflammatory responses / D.P. Robinson, M.E. Lorenzo, W. Jian // PLoS Pathogens. – 2011. – Vol. 7, №7. – e1002149.
144. Robinson, D.P. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis / D.P. Robinson, S.L. Klein // Hormones and Behaviour. – 2012. – Vol. 62, № 3. – P. 263-271.
145. Roesthuis, L. Advanced respiratory monitoring in COVID-19 patients: use less PEEP! / L. Roesthuis, M. van den Berg, H. van der Hoeven // Critical Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 230.
146. Ronco, C. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 / C. Ronco, T. Reis, F. Husain-Syed // Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. 738-742.
147. Safety of Tocilizumab in COVID-19 Pregnant Women and Their Newborn: A Retrospective Study / I. Jiménez-Lozano, J.M. Caro-Teller, N. Fernández-Hidalgo [et al.] Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. – 2021. – Vol. 46. – P. 1062-1070.
148. Samanta, S. How Safe Is the Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome at Late Pregnancy? // S. Samanta, J. Wig, A.K. Baronia // The American Journal of Emergency Medicine. – 2014. – Vol. 32. – P. 687.

149. Seely, E. W. Chronic hypertension in pregnancy / E.W. Seely, J.N. Ecker // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365. – P. 439-446.
150. Severe lactic acidosis in a pregnant woman with partial HELLP syndrome and COVID-19 / P. Schuarzberg, V. Chiaradia, V. Ponzio [et al.] // Medicina Buenos Aires. – 2022. – Vol. 82, № 6. – P. 967-970.
151. Skorpen, C. G. The EULAR Points to Consider for Use of Antirheumatic Drugs before Pregnancy, and during Pregnancy and Lactation / C.G. Skorpen, M. Hoeltzenbein, A. Tincani // Annals of Rheumatic Diseases. – 2016. – Vol. 75. – P. 795-810.
152. Successful Treatment of Pregnant and Postpartum Women with Severe COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome with Extracorporeal Membrane Oxygenation / J.H. Barrantes, J. Ortoleva, E.R. O’Neil [et al.] // Journal American Society for Artificial Internal Organs. – 2021. – Vol. 67. – P. 132-136.
153. Szekeres-Bartho, J. PIBF: the double edged sword. Pregnancy and tumor / J. Szekeres-Bartho, B. Polgar // American Journal of Reproductive Immunology. – 2010. – Vol. 64. – P. 77-86.
154. Szpakowski, M. C-reactive protein in normal pregnancy / M. Szpakowski, M. Nowak, P. Oszukowski // Ginekologia Polska. – 1996. – Vol. 67, № 1. – P. 17-20.
155. Taylor, M. An experimental study of the influence of the endocrine system on the nasal respiratory mucosa / M. Taylor // The journal of Laryngology and Otology. – 1961. – Vol. 75. – P. 972-977.
156. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production / J. Szekeres-Bartho, Z. Faust, P. Varga [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 1996. – Vol. 35. – P. 348-351.
157. The lower serum immunoglobulin G2 level in severe cases than in mild cases of pandemic H1N1 2009 influenza is associated with cytokine dysregulation / J.F. Chan, K.K. To, H. Tse [et al.] // Clinical and Vaccine Immunology. – 2011. – Vol. 18. – P. 305-310.
158. The metabolic and immunological characteristics of pregnant women with COVID-19 and their neonates / J. Zhou, Y. Wang, J. Zhao [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – 2021. – Vol. 40, № 3. – P. 565-574.

159. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial / N. Gharebaghi, R. Nejadrahim, S.J. Mousavi [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 786.
160. The Use of Therapeutic Plasma Exchange in the Treatment of a Pregnant Woman with COVID-19 Induced Acute Respiratory Distress Syndrome / S. Duong-Quy, D. Huynh-Truong-Anh, T. Nguyen-Thi-Kim [et al.] // Pulmonary Therapy. – 2022. – Vol. 2. – P. 233-240.
161. Therapeutic options in the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnant patient / T.I. Lat, C.D. Patel, J.C. Ehrig [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology Maternal Fetal Medicine. – 2020. – Vol. 2, № 4. – P. 100224.
162. Tocilizumab in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial / RECOVERY Collaborative Group // The Lancet. – 2021. – Vol. 397. – P. 1637-1645.
163. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy / C. Cui, S. Yang, J. Zhang [et al.] // Thrombosis Research. – 2017. – Vol. 156. – P. 82-86.
164. Troiano, N.H. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in women with COVID-19 during pregnancy: best clinical practices / N.H. Troiano, A. Richter, C. King // J Perinat and Neonatal Nursing. – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 27-36.
165. Troiano, N.H. Mechanical ventilation during pregnancy / N.H. Troiano, K. Dorman // NAACOG's clinical issues in perinatal and women's health nursing. – 1992. – Vol. 3, № 3. – P. 399-407.
166. Tsai, C. Changes in 2,3-diphosphoglycerate during pregnancy and puerperium in normal women and in beta-thalassemia heterozygous women / C. Tsai, N.K. De Leeuw // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1982. – Vol. 142. – P. 520-523.
167. Urinary progesterone-induced blocking factor concentration is related to pregnancy outcome / B. Polgar, E. Nagy, E. Miko [et al.] // Biology of Reproduction. – 2004. – Vol. 71. – P. 1699-1705.

168. Vakili, S. Laboratory Findings of COVID-19 Infection are Conflicting in Different Age Groups and Pregnant Women: A Literature Review / S. Vakili, A. Savardashtaki, S. Jamalnia // Archives of Medical Research. – 2020. – Vol. 51, № 7. – P. 603-607.
169. Viral respiratory pathogens and lung injury / N. Clementi, S. Ghosh, M. De Santis [et al.] // Clinical Microbiology Reviews. – 2021. – Vol. 34, № 3. – P. 103-120.
170. Were pregnant women more affected by COVID-19 in the second wave of the pandemic? / S. Kadiwar, J.J. Smith, S. Ledot [et. al.] // The Lancet. – 2021. – Vol. 397. – P. 1539-1540.
171. Wilfong, E.M. Intravenous immunoglobulin therapy for COVID-19 ARDS / E.M. Wilfong, M.A. Matthay // The Lancet Respiratory Medicine. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 123-125.
172. Wise, R.A. Respiratory physiologic changes in pregnancy / R.A. Wise, A.J. Polito, V. Krishnan // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 1-12.
173. Yu, W. Viral infections during pregnancy: The big challenge threatening maternal and fetal health / W. Yu, X. Hu, B. Cao // Maternal–Fetal Medicine. – 2021. – Vol. 4, № 1. – P. 72-86.
174. Zare, M. Comparison of in-hospital mortality of COVID-19 between pregnant and non-pregnant women infected with SARS-CoV-2: a historical cohort study / M. Zare, A. Mirahmadizadeh, M. Akbari // Journal of perinatal medicine. – 2022. – Vol. 51, №2. – P. 269-276.