

**ПНЕВМОНІЇ У ВАГІТНИХ: ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ,
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

Л.Н. Приступа, д-р мед. наук;

С.А. Сміян, доцент;

О.І. Дужа-Еластал, канд. мед. наук;

В.В. Дитко

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

Проведен анализ данных мировой медицинской литературы относительно особенностей этиологии, диагностики и подходов к лечению пневмоний разной этиологии у беременных. Большое внимание уделено функциональным изменениям органов дыхания и иммунной системы во время беременности, особенностям фармакокинетики и фармакодинамики антибактериальных препаратов у беременных.

Ключевые слова: пневмония, беременность, этиология, диагностика, фармакинетика.

Проведено аналіз даних світової медичної літератури стосовно особливостей етіології, клінічного перебігу, диференціальної діагностики та підходів до лікування пневмоній різної етіології у вагітних. Належна увага приділяється функціональним змінам з боку органів дихання та імунної системи під час вагітності, особливостям фармакокінетики та фармакодинамики антибактеріальних препаратів у вагітних.

Ключові слова: пневмонія, вагітна, етіологія, фармакінетика.

Захворюваність на пневмонію у вагітних коливається у межах від 1 на 1287 до 1 на 367 пологів і переважно (у 92 %) вона спостерігається у II і III триместрах вагітності. Летальність вагітних і породіль від захворювань легень (переважно від пневмоній) була на третьому місці (13 %) після серцево-судинних захворювань (28,5 %) і гострого вірусного гепатиту (18,6 %). Серед причин смерті від інфекційних захворювань пневмонія перебуває на першому місці, хоча смертність від пневмонії у вагітних така ж, як і у невагітних [1, 2, 3, 4] (табл. 1). Насторожує той факт, що показники летальності від пневмоній в Україні за останні 5-6 років тільки зростають, у той час як, за даними світової медичної літератури, це захворювання не асоційоване зі смертністю вагітних, якщо немає імунодефіциту [2].

Таблиця 1 - Захворюваність на пневмонію під час вагітності, частота материнської смертності, передчасних пологів та ВІЛ-асоційованих пневмоній

Автори	Кількість випадків	Рівень на 1000 пологів	ВІЛ-позитивні	Материнська смертність	Передчасні пологи
Finland	164	6,3	НД	18/74 (24%)	32/74 (43%)
Horwood	23	8,5	НД	2/23 (8,7%)	НД
Benedetti	39	0,44	НД	0/39 (0%)	3/20 (15 %)
Madinger	25	0,78	1/25 (4%)	1/25 (4%)	9/21 (43 %)
Berkowitz	25	2,7	3/11 (27%)	0/25 (0%)	1/18 (6 %)
Richey	71	1,2	2/56 (4 %)	2/71 (3 %)	1/71 (1 %)
Yost	133	1,5	НД	0/133 (0%)	14/107 (13 %)

Примітка: НД – немає даних

Причини виникнення пневмоній у вагітних. Захворюваність на пневмонію має сезонний характер: частіше хворіють у холодну пору року, оскільки провокуючим чинником є переохолодження, а сприяючим - епідемії грипу [3, 4]. У віці вагітних жінок, які мали пневмонію, відмінностей не виявлено. Встановлено, що 47 % вагітних пацієнок із пневмонією мали знижений гемоглобін, що дозволило висунути анемію як чинник ризику виникнення пневмонії. З іншого боку, відмічено, що 25 % хворих на пневмонію вагітних мали бронхіальну астму. У дослідженнях типу «випадок-контроль» підтверджено, що анемія та бронхіальна астма пов'язані із п'ятикратним зростанням ризику розвитку пневмонії [5], а застосування глюкокортикоїдів пов'язано із більш високим рівнем інфекційних захворювань (64,8 % проти 17,5 % у контролі) [6]. Застосування токолітичних препаратів було асоційоване також із розвитком пневмонії та із збільшенням ризику виникнення дихальної недостатності через легеневий набряк, що стало підставою для заборони їх використання у вагітних пацієнок із пневмонією. Паління – визнаний чинник розвитку пневмонії, зокрема пневмококової із агресивним перебігом, у вагітних. Серед вагітних із пневмонією 20-32 % жінок палять [7, 8]. Отже, встановленими факторами ризику для розвитку пневмонії у вагітних є: бронхіальна астма, анемія, вживання глюкокортикостероїдів та токолітичних агентів, паління.

Етіологія. Не проводилося жодних детальних досліджень з вивчення спектру мікробних агентів, залучених до патогенезу пневмонії у вагітних. Доступні дані отримані переважно від обсерваційних (спостережувальних) (часто ретроспективних) досліджень з використанням рутинних методів обстеження в основному мокротиння та культури крові і дуже рідко - серологічних тестів (табл. 2).

Таблиця 2 – Збудники позаликарняної пневмонії у вагітних

Збудник	Частота (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17
<i>Haemophilus influenzae</i>	5,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3
<i>Legionella pneumophila</i>	1,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,2
Influenza A virus	1,2
Інші	9
Невстановлений	61

Streptococcus pneumoniae є найчастішим ідентифікованим мікроорганізмом поряд із *Haemophilus influenzae*. Інфікування леґіонелою та золотистим стафілококом реєструвалось, але було нечастим, мікоплазмою – також досить рідко, що можна пояснити і недостатнім серологічним тестуванням [3].

Стосовно рідкісних збудників пневмонії у вагітних. *Coxiella burnetii* (Q-гарячка) виявлена у 15 інфікованих пацієнок із 1383 за 13-річний період спостереження. Це стосується пацієнок, які контактували з тваринами чи працювали на фермі. Результат вагітності у них був такий: у 10 - спонтанні аборти, у 3 – передчасні пологи, у 2 – нормальна вагітність і пологи. Хоча Q-гарячка є рідкісною у вагітних, існує реальна загроза стосовно плода [9].

Вірус грипу типів А, В і С під час епідемії є причиною розвитку пневмоній у вагітних. Смертність від грипу найвища у III триместрі вагітності, причому аналіз причин смерті показав, що вагітні жінки, як правило, помирали від миттєвої первинної грипозної пневмонії, тоді як невагітні пацієнтки помирали від вторинної бактеріальної інфекції.

Вітряна віспа – незвичне захворювання у дорослих, але останніми роками спостерігається тенденція до збільшення її частоти, яка під час вагітності складає 5-10 випадків на 10 000 вагітностей. За даними інших авторів, частота коливається від 3,6 % до 9 %, що ідентично частоті пневмоній у загальній популяції (5-14 %). Не встановлено відмінностей у клінічних проявах пневмоній на фоні вітряної віспи у вагітних і невагітних. Смертність становить 11 % у невагітних дорослих і коливається у діапазоні від 2 % до 35 % у вагітних, причому найвищою є у III триместрі.

Є повідомлення про виникнення пневмонії у вагітних внаслідок інфекційного мононуклеозу, хантавірусної та грибової інфекції. Так, зокрема кокцидіомікоз спостерігався в 1 із 1000 вагітностей, а, за іншими даними, ідентифіковано тільки 10 випадків із 47120 вагітностей. Описано в літературі випадки ізольованої криптококової пневмонії у вагітних жінок, клінічні прояви якої коливалися від надсадного кашлю та диспное до вираженого гострого плеврального болю; численні випадки бластомікозу під час вагітності. Бактеріальні пневмонії у вагітних частіше спостерігаються у ВІЛ-інфікованих, ніж у ВІЛ-негативних пацієнток, особливо при кількості CD4⁺ лімфоцитів нижчій 500/мл. Найчастіше ідентифікованим збудником бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих є пневмокок, хоча є дані щодо високої частоти *P. aeruginosa*. Бактеріальна пневмонія може бути єдиним клінічним проявом СНІДу у вагітної, а також причиною летальних наслідків [10,11,12,13].

Отже, найчастішими збудниками позалікарняної пневмонії у вагітних є пневмокок, гемофільна паличка, мікоплазма, легіонела та золотистий стафілокок, що ідентично аналогічним у невагітних. Проте, оскільки у 61 % вагітних, хворих на пневмонію, збудник не виявлено, то спектр збудників залишається на рівні передбачення [3].

Функціональні зміни з боку органів дихання та імунної системи у вагітних. В організмі вагітних відбуваються фізіологічні зміни, які відображаються у відповіді вагітної на інфекційний агент. Дихальна система під час вагітності підлягає значним фізіологічним змінам, що важливо враховувати за наявності захворювань органів дихання у вагітних жінок порівняно із невагітними. Підвищення рівня естрогенів під час вагітності зумовлює зміни слизової оболонки, її гіперемію, набряк та гіперсекрецію слизу. Збільшення розмірів матки, у свою чергу, призводить до підйому діафрагми на 4 см до кінця вагітності. Поряд із цим знижується м'язовий тонус черевної стінки, розслабляється зв'язковий апарат ребер і збільшується поперечний діаметр грудної клітки на 2 см, окружність грудної клітки - на 5-7 см, але функція дихальних м'язів при цьому не страждає [3].

Дослідження функції легень показують, що під час вагітності знижується резервний об'єм видиху, залишковий об'єм, а загалом зменшується функціональна життєва ємність у середньому на 21 % до доношеного терміну, яка є мінімальною при ожирінні і в положенні лежачи. Наслідками зменшення функціональної життєвої ємності легень є зниження дихального резерву матері, відносна гіпоксемія. Зміни резервного об'єму видиху та залишкового об'єму компенсуються збільшенням ємності вдиху, внаслідок чого життєва ємність легень та загальна ємність значно не змінюються. Саме ці два параметри можна використовувати для моніторингу функції зовнішнього дихання у вагітних жінок [14,15].

Хвилинна вентиляція легень під час вагітності збільшується на 19-48 %, причому вже у I триместрі, що зумовлено збільшенням кількості повітря, яке обмінюється за одне дихання, а частота дихання практично не змінюється. Ці ефекти, а також відчуття нестачі повітря («задишка вагітних») пояснюють впливом підвищеного рівня

прогестерону на дихальний центр. Таким чином, у вагітної жінки постійно збільшена альвеолярна вентиляція легень, і вона перебуває у стані гіпервентиляції. Це підтверджується і наявністю хронічного респіраторного алкалозу при дослідженні газів артеріальної крові. На пізніх стадіях вагітності може спостерігатися гіпоксемія із незначним підвищенням альвеолярно-артеріальної кисневої різниці. Гіпоксемія у матері може погіршити оксигенацію плода, а материнський алкалоз на фоні гіпервентиляції та гіпокапнії чи інших чинників може стати причиною зниження кровотоку у плаценті, що шкідливо впливає на сатурацію кисню у плода [14,15].

Вагітна жінка звичайно не розглядається як імунологічно «скомпроментована», але вагітність пов'язана із складними імунологічними змінами, які можуть сприяти ризику розвитку більш тяжких інфекцій. У вагітних спостерігається пригнічення клітинного та гуморального імунітету, що забезпечує імунологічну толерантність організму матері до елементів фетоплацентарного комплексу, але очевидно не впливає на інфекційну, хоча в III триместрі зростає схильність до певних інфекцій [14-18].

Під час вагітності зменшується число Т-лімфоцитів, особливо Т-хелперів. Функція Т-клітин, зокрема їх колонієтворна активність і проліферативна відповідь на стимуляцію антигеном, знижується особливо у II і III триместрах. Поряд із цим зменшуються кількість кілерних клітин, Т-клітинна цитотоксичність, пригнічуються В-клітинна відповідь і продукція імуноглобулінів. На стан імунної системи імуносупресивну дію мають гормональні зміни під час вагітності. Прогестерон і кортизол, що підвищуються, мають здатність пригнічувати клітинний імунітет. Доказано, що естроген *in vitro* посилює ріст певних патогенних мікроорганізмів. Ці зміни теоретично збільшують ризик інфекційних, зокрема вірусних і грибкових інфекцій, хоча роль естрогену в клінічних порушеннях імунного статусу точно невідома [14-18].

Таким чином, на додаток до фізіологічних змін функції зовнішнього дихання під час вагітності приєднуються імунологічні зміни, які у своєму поєднанні можуть сприяти підвищеній захворюваності. Це стосується і пневмоній, оскільки вони є самою частою причиною неакушерської інфекційної материнської смертності. Пневмонії у вагітних мають такі самі клінічні прояви, як і у невагітних пацієнток.

Класифікація пневмоній враховує умови виникнення захворювання, особливості інфікування тканини легень, а також стан імунної реактивності організму. Згідно з цією класифікацією виділяють такі види пневмоній: негоспітальну (позалікарняну, амбулаторну); нозокоміальну (госпітальну); аспіраційну пневмонію; пневмонію в осіб із тяжкими дефектами імунітету (уроджений імунодефіцит, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія) [19]. Ступінь тяжкості пневмонії може бути різним і визначається ступенем дихальної недостатності, мірою інтоксикації, наявністю ускладнень та декомпенсацією супутньої патології.

Особливості клінічної картини пневмоній різної етіології, що трапляються у вагітних.

Пневмоцистна пневмонія виникає у жінок з імунодефіцитом, при ВІЛ-інфекції, причому у вагітних ВІЛ-інфікованих жінок значно частіше, ніж у невагітних. Вагітність має незначний вплив на розвиток інфекції у безсимптомних ВІЛ-позитивних чи нещодавно інфікованих, хоча на більш пізніх стадіях ВІЛ-інфекції вона може прискорювати перебіг захворювання. Особливостями даної пневмонії є виникнення деструкції альвеолярних перетинок, формування численних бульозних порожнин, мікроателектазів, емфіземи, пневмоцистного гепатиту, панкреатиту, мезаденіту, тиреоїдиту, ураження лімфатичних вузлів. У ВІЛ-

інфікованих пацієнток клінічна картина пневмоцистної пневмонії характеризується поступовим початком, як правило, з гарячки. Практично завжди наявні задишка і непродуктивний кашель, зниження маси тіла. При фізикальному обстеженні: гарячка, тахіпное, аускультативно – крепітація, сухі низькотональні хрипи, але у кожної другої пацієнтки аускультативна картина не порушена. Позалегеневі прояви СНІДу: кандидоз ротоглотки, шкірний герпес, гепатоспленомегалія.

Найбільш характерна рентгенологічна ознака: дифузні двобічні інтерстиціальні легеневі інфільтрати, пневмоторакс, емфізема, бульозні порожнини, кісти, плевральний випіт. У кожної четвертої хворої рентгенологічна картина може бути абсолютно нормальною, хоча при комп'ютерній томографії високого розрішення виявляють зміни за типом «матового скла». Лабораторним маркером пневмоцистної пневмонії є підвищення сироваткового рівня лактатдегідрогенази. Ідентифікація збудника у бронхоальвеолярному лаважі чи індукованому мокротинні за допомогою забарвлення толуїдиновим синім за Гоморі та за Гроко [20].

Аспіраційна пневмонія – це особлива проблема під час вагітності, оскільки вагітна жінка має схильність до аспірації: прогестерон розслабляє гастроєзофагеальний сфінктер, випорожнення шлунка сповільнене і внутрішньошлунковий тиск підвищений через збільшені розміри матки. Аспіраційна пневмонія вперше була описана в акушерській практиці. Ризик її виникнення зростає під час пологів, особливо при використанні аналгетиків і анестетиків та при кесаревому розтині. Аспірація вмісту ротової порожнини, слини та вмісту шлунка може привести до поєданого бактеріального (анаероби) та хімічного ураження дихальних шляхів, яке може проходити досить тяжко, зумовлюючи виражену дихальну недостатність. Рентгенологічно аспіраційні пневмонії локалізуються у задньому сегменті верхньої частки і верхньому сегменті нижньої частки правої легені. Середня частка уражається рідко. Можливий розвиток абсцесу легені та емпієми плеври.

В акушерській практиці частіше всього трапляються негоспітальні пневмонії. Клініка пневмонії у вагітних буває нерідко більш тяжкою у зв'язку із зниженням дихальної поверхні легень, високим стоянням діафрагми, що обмежує екскурсію легень, додатковим навантаженням на серцево-судинну систему. Іноді клініка може бути стертою, без високої температури тіла, ознак інтоксикації, запальних змін з боку крові та нагадувати гостру респіраторну вірусну інфекцію [21].

Клінічна картина пневмонії складається із ознак локального легеневого запалення, позалегеневих проявів пневмонії, лабораторних і рентгенологічних змін, типових для різних етіологічних видів пневмоній, клінічних проявів ускладнень захворювання.

Остаточний діагноз може бути встановлений після виявлення патогномонічних клінічних ознак, а також лабораторного дослідження крові (збільшення лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів) і проведення рентгенологічного обстеження легень, яке можна проводити після 10 тижнів вагітності, оскільки для вагітних застосовуються спеціальні методики і захисні засоби (екранування живота), які мінімізують пошкодження плода [14]. Вважається, що доза радіації матері при виконанні стандартної прямої рентгенограми, виконаної із решіткою, є 5-30 mRad, а доза поглинання маткою і плодом у 100 разів менша (приблизно 300 uRad) [3,18]. Бокова рентгенограма грудної клітки призводить до поглинання більшої дози (материнська доза 150-250 mRad) і звичайно не проводиться у вагітних, а використовується лише для диференціальної діагностики при підозрі на некардіогенний набряк

(пreeклампися та еклампися) легень, пневмоніт, легеневі метастази при хоріокарциномі, які можуть нагадувати дрібні вогнища при пневмонії [22].

Диференціальна діагностика пневмоній у вагітних. Діагностика пневмонії за наявності диспное, кашлю, гарячки та характерних об'єктивних даних, як правило, не викликає труднощів. Проте, за даними Yost et al. (2000), встановлено, що у 14 із 133 випадків (10,5 %) були неправильні початкові діагнози. Помилки зумовлені гіпердіагностикою піелонефриту та апендициту [23].

Труднощі у діагностиці пневмоній під час вагітності зумовлені також складністю відрізнити ознаки, зумовлені фізіологічними змінами і захворюванням. Часто самі пацієнтки пов'язують виникнення симптомів захворювання із вагітністю і відкладають консультацію. Задишка – ознака вагітності, яка виникає у 50 % при терміні вагітності 19 тижнів і у 76 % на 31-му тижні. Відмінністю фізіологічної задишки вагітних є її ранній початок і поступове наростання у міру збільшення терміну вагітності, вона не пов'язана із звичайним щоденним фізичним навантаженням і не проходить у стані спокою. Дихальний дискомфорт може виникнути у більш пізні терміни вагітності у зв'язку з механічним впливом матки на діафрагму, що важче відрізнити від інших причин дискомфорту. Поява нехарактерної задишки для вагітних і особливо у поєднанні із кашлем є підставою для виключення пневмонії, бронхіальної астми, тромбоемболії, амніотичної емболії, пневмоніту. При проведенні аускультатії потрібно пам'ятати, що крепітація може виникати при пневмонії у базальних відділах легень через ателектазу від піднятої діафрагми, що стискає нижні ділянки легень. Навіть у пацієнток із ознаками інфекції нижніх дихальних шляхів і односторонніми об'єктивними ознаками рентгенологічно підтверджується пневмонія у 39 % випадків.

Диференціальний діагноз пневмоній у вагітних потрібно проводити у першу чергу із туберкульозом легень, оскільки частота активного туберкульозу зростає і у жінок дітородного віку, зокрема – у вагітних. Захворюваність на туберкульоз виявляється удвічі частіше у першій половині вагітності, ніж у другій. Підозра на туберкульоз під час обстеження хворої виникає за наявності скарг на кашель з мокротинням чи без нього, кровохаркання, болю у грудній клітці, задишки, а також слабості, пітливості, втрати апетиту, відсутності наростання чи зниження маси тіла, тривалого підвищення температури тіла до субфебрильних цифр у вечірній час. На цей час клінічна картина туберкульозу під час вагітності може мати стертий характер, а також маскуватися токсикозами вагітності чи респіраторними захворюваннями. У разі підозри на туберкульоз потрібно з'ясувати можливість контакту із туберкульозними хворими, наявність туберкульозу у сім'ї, наявність супутньої патології. При підозрі на активний туберкульоз слід провести туберкулінову шкірну пробу Манту і за наявності позитивного тесту - рентгенологічне обстеження грудної клітки. Певний вплив на перебіг захворювання мають зміни в організмі вагітної: зниження імунологічного захисту, зміни функції нервової, серцево-судинної, дихальної систем, гормональні перебудови у зв'язку із функціонуванням фетоплацентарного комплексу. Внаслідок підвищеної потреби в кальції під час вагітності цей елемент може виводитись із зневапнених вогнищ туберкульозу, які при цьому розм'якшуються, що є причиною прогресування патологічного процесу.

Прогноз. Пневмонія не є протипоказанням до продовження вагітності. При виникненні пневмонії незадовго до пологів доцільно по можливості відстрочити розвиток пологової діяльності. Якщо є дихальна недостатність II чи III ступеня, період вигнання вкорочують шляхом перінеотомії. Як правило, пологи на фоні пневмонії проходять без ускладнень, хоча існує ризик передчасних пологів і зменшення маси

плода [3, 16]. Причому тяжкість перебігу захворювання корелює із ризиком передчасних пологів [17, 24, 25, 26]. Вагітні до 34 тижнів із пневмонією мають ризик передчасних пологів у 43 % випадків. Продукція простагландинів і запальна відповідь на інфекцію можуть сприяти народженню дітей із меншою масою тіла. Так, діти, народжені матерями із пневмонією, мають масу тіла на 150 г меншу, ніж у контрольній групі, а частота народження з масою тіла 2500 г і менше була також вірогідно вищою у матерів, які перенесли під час вагітності пневмонію, ніж у контролі (16 % проти 8 %) [23]. За останні два десятиліття немає переконливих даних щодо відмінностей у малюковій смертності.

Лікування. Антибактеріальне лікування – основа лікування хворих на пневмонію, яке потрібно починати відразу після встановлення діагнозу. Оскільки зараз не існує етіологічної експрес-діагностики пневмоній, початкова антибіотикотерапія є завжди емпіричною [19].

Окрема проблема – це вибір антибіотика на підставі знань змін їхньої фармакокінетики та фармакодинаміки, участі плаценти в їхньому метаболізмі й транспорті та можливих побічних ефектів - тератогенного, ембріотоксичного та фетотоксичного [2, 3, 5, 27- 30]. В організмі вагітної жінки відбуваються фізіологічні зміни, які впливають на фармакокінетику антибіотиків:

- підвищення вмісту прогестерону знижує тонус та моторику травного тракту, а збільшена матка створює механічну перешкоду для евакуації вмісту шлунка та кишківника;
- зниження кислотності шлункового соку і одночасне збільшення секреції лужного вмісту тонкого кишківника може змінити всмоктування медикаментів, що мають слабкокислотну або слабоосновну реакцію;
- збільшення об'єму циркулюючої плазми, підвищення ниркового кровотоку;
- відносна гіпоальбумінемія, яка зумовлена непропорційним збільшенням об'єму плазми відносно вмісту альбуміну та зменшення його зв'язувальної здатності щодо антибіотиків,
- посилення біотрансформації антибіотиків у печінці;
- збільшення трансплацентарного переходу антибіотиків у міру збільшення терміну вагітності [2, 5, 6, 30- 32].

Наслідком цих змін є: більш тривалий контакт прийнятих per os антибіотиків з агресивними секретами органів травлення, більше руйнування препаратів, менша їх абсорбція, значне збільшення об'єму розподілу лікарського засобу, зменшення його концентрації у плазмі крові, збільшення частки вільної, не зв'язаної з білками фракції антибіотиків, зменшення його терапевтичної активності, а також прискорене їх виведення з організму. Усі ці фармакокінетичні особливості сприяють зниженню концентрації антибіотиків у плазмі крові вагітної жінки порівняно із невагітними. Тому можливе виникнення необхідності підвищення дози та/або збільшення кратності введення препарату (зменшення тривалості інтервалів між прийомами чи ін'єкціями), хоча у більшості випадків концентрація антибіотиків, що їх вводять у середньотерапевтичних дозах, у вагітних залишається достатньою для основних збудників пневмонії [3, 5, 6, 31, 32].

Відомо, що щорічно народжується приблизно 200 тисяч (3-5 % від живих новонароджених) дітей із уродженими аномаліями, причому 20 % із них - з множинними. 5 % вад розвитку плода зумовлені застосуванням медикаментозних препаратів під час вагітності, антимікробні серед яких становлять 12,3 % [29, 30].

У нашій країні проблема правильного застосування антибіотиків під час вагітності базується на їх безпечності згідно з найбільш вживаною у медичній світовій практиці класифікацією Food and Drug Administration

(FDA, США). Згідно з даною класифікацією виділяють такі категорії: А – відсутність ризику; В - («best» – кращі) – немає доказів ризику; С («caution» – обережність) – ризик не виключений; D («dangerous» – небезпечні) – ризик доказаний; Х – протипоказані під час вагітності. Зважаючи на розподіл антибіотиків за категоріями FDA, жоден із них не може вважатися абсолютно безпечним. Препаратами вибору є антибіотики категорії В, а застосування представників категорій С та особливо D є небажаним, причому до цього кроку потрібно вдаватися лише після того, як було використано всі інші можливості.

Амінопеніциліни. Пеніциліни застосовуються з 40-х років минулого століття і є безпечними у вагітних. Найчастіше до появи захищених амінопеніцилінів застосовувався амоксицилін. Проведене популяційне дослідження (Данія) з вивчення його впливу на плід не показало вірогідного збільшення ризику ускладнень вагітності, а у проспективному дослідженні (Ізраїль) доведена безпечність амоксициліну/клавуланату. Усі представники групи пеніцилінів (амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, ампіцилін, ампіцилін/сульбактам, карбеніцилін) належать до категорії В і можуть бути застосованими у вагітних [17, 31, 33].

Цефалоспорины. Особливістю цефалоспоринів є те, що концентрація у крові вагітних нижча, ніж у невагітних, що зумовлено скороченням періоду напіввиведення і підвищенням об'єму розподілу. Усі цефалоспорины I-IV поколінь відносять до категорії В, але слід зважати на індивідуальну специфіку кожного із цефалоспоринів стосовно плода, які встановлені у дослідженні Medicaid. Так, при проведенні аналізу стану 5000 новонароджених, матері яких отримували протягом I триместру вагітності цефалоспорины, виявилось, що частота розвитку аномалій індивідуальна для різних представників: максимальна для цефтріаксону (6,7 %) та цефаклору (5,6 %) і мінімальна при використанні цефуроксиму (2,1 %) [3,4,17,32].

Карбапенеми. Меропенем відносять до класу В, а іміпінем - до класу С у зв'язку із наявністю даних про тератогенну дію у тварин, хоча дослідження у людей не проводились. Іміпінем може використовуватися лише за життєвими показаннями [30,34].

Монобактами. Азтреонам відносять до категорії В, діє виключно на аеробні грамотрикативні палички, може застосовуватися при алергії на інші бета-лактаміні антибіотики [7,30,31].

Макроліди (еритроміцин, рокситроміцин, азитроміцин) погано проникають через плаценту і створюють низькі концентрації у крові плода – 3, 4,3 і 2,6 % від концентрації у крові матері. Кларитроміцин досягає 6,1 %, хоча при його застосуванні не встановлено вищої частоти аномалій плода, але виявлено вірогідно вищу частоту спонтанних абортів (14 % проти 7 % у контролі). Стосовно еритроміцину отримані дані про високу частоту гепатитів (10 %) у вагітних при призначенні препарату у II триместрі, а також виникнення дефектів серцево-судинної системи у плода (хоча, на думку дослідників, виявлені факти пояснюються не стільки впливом препарату, як інфекцій, з приводу яких він призначався). Азитроміцин у 5 разів рідше викликає небажані медикаментозні реакції з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з еритроміцином. З макролідних антибіотиків до категорії В відносять еритроміцин та азитроміцин [30, 32].

Аміноглікозиди. Рівень аміноглікозидів у сироватці крові вагітних нижчий, ніж у невагітних за рахунок їх більш швидкої елімінації. У цілому при дослідженні тератогенних ефектів не було виявлено підвищеної частоти аномалій розвитку, а найбільшу токсичність мали канаміцин і стрептоміцин. При спостереженні за 1619 вагітними хворими

на туберкульоз, які отримували стрептоміцин, не встановлено тератогенної дії препарату (2,3 % проти 2,5 % у контролі), але виявлено кілька випадків втрати слуху у дітей, а у 40 % у тій чи іншій мірі відмічалися порушення в аудіограмі. У літературі не описано тератогенної чи ембріотоксичної дії амікацину при застосуванні його у вагітних. Ототоксична дія у вагітних характерна для канаміцину у високих і середньотерапевтичних дозах. Застосування тобраміцину сприяло зростанню частоти аномалій розвитку до 3,7 %, але використання його у II і III триместрах не впливало на частоту аномалій. Зважаючи на ото- і нефротоксичність аміноглікозидів, їх можна призначати тільки у виняткових випадках (при життєзагрозливих станах), при цьому надаючи перевагу гентаміцину, який є найбільш вивченим, з однократним його введенням за 1 добу [27, 30].

Фторхінолони протипоказані у вагітних, підставою для чого послужили дані експериментальних досліджень. Встановлено, що фторхінолони в дозах, що перевищують середньотерапевтичні у 7 разів, мають хондротоксичний ефект – сприяють розвитку ерозій та тріщин синовіальних поверхонь суглобів. Ці дані були екстрапольовані на людину, у зв'язку з чим у більшості країн світу використання фторхінолонів у вагітних заборонено [18, 31, 32].

Тетрацикліни вагітним протипоказані, оскільки, проходячи через плаценту, вони зв'язуються з кістковою тканиною і зачатками зубів плода, утворюючи хелатні сполуки з кальцієм, що призводить до гіпоплазії емалі, пригнічення росту кісток і порушення їх мінералізації. При парентеральному введенні у III триместрі вагітності існує високий ризик гепатотоксичності з виникненням у вагітної гострої жирової дистрофії печінки, а також гострого панкреатиту. Спостерігаючи 341 жінку, які отримували тетрациклін у I триместрі вагітності, було встановлено статистично вірогідне зростання частоти уроджених аномалій розвитку. Призначення доксицикліну під час 2-го місяця гестації супроводжувалося виявленням дефектів розвитку нервової трубки, розщілини піднебіння, множинних дефектів органів. У деяких країнах використання тетрацикліну під час вагітності розцінюють як ознаку припинення вагітності [15,18,31].

Узагальнивши дані щодо рекомендацій з лікування пневмонії згідно з Наказом МОЗ України № 128 і щодо розподілу антибактеріальних засобів за категоріями FDA, можна зробити висновок. Лікування вагітних, хворих на негоспітальну пневмонію, можна розпочинати із перорального застосування захищеного амінопеніциліну або цефалоспорину II покоління. Альтернативна терапія - парентеральний цефалоспорин III покоління. Якщо лікування розпочато із β -лактаму, при його неефективності додають макролід. При тяжкому перебігу пневмонії показана комбінована антибіотикотерапія з використанням парентерально захищеного амінопеніциліну або цефалоспорину II-III поколінь у поєднанні із макролідом (перорально чи парентерально). Альтернативою у вагітних залишаються лише карбапенеми (меропенем). За наявності факторів ризику інфікування *P. aeruginosa* необхідно призначити внутрішньовенно антипсевдомонадний цефалоспорин III покоління у поєднанні з макролідом, а при неефективності у дуже тяжких випадках резервом залишається аміноглікозид (гентаміцин). При алергічних реакціях на бета-лактами – азтреонам [35].

За наявності сухого надсадного кашлю рекомендують протикашльові засоби, але кодеїн та етилморфін гідрохлорид при вагітності протипоказані. Тому перевагу слід віддати слизовому відвару кореня алтеї по 1 ст. л. 4 рази на день.

При сухому кашлі показані препарати, що посилюють секрецію мокротиння: мікстура із термопсису (у всі терміни вагітності по 1 ст.л.

4 рази на день); мікстура із іпекакуани, яка не застосовується при ранньому токсикозі, оскільки має подразнювальну дію на слизову шлунка та викликає нудоту; корінь солодки, який, окрім відхаркувальної та обволікаючої дії, може сприяти затримці рідини та підвищенню артеріального тиску. Протипоказані у вагітних відхаркувальні препарати йоду (натрію та калію йодид), оскільки вони мають тератогенну і фетотоксичну дію.

Із муколітиків найбільш часто використовуються бромгексин, амброксол, ацетилцистеїн, мукалтин, але більшість із цих препаратів протипоказані під час вагітності. Бромгексин протипоказаний у вагітних, особливо у I триместрі вагітності, а в II-III триместрах його призначають тільки тоді, коли передбачувана користь для матері перевищує потенціальний ризик для плода. Лазолван протипоказаний у I триместрі вагітності, а ацетилцистеїн протипоказаний у всі терміни вагітності [21,31].

Тому у лікуванні захворювань дихальних шляхів у вагітних можна застосовувати рослинний препарат Бронхіпрет німецької компанії "Біонорика АГ". Перевага була віддана рослинному напряму терапії, вершиною якої є якість фітонірингу, згідно з концепцією якого був розроблений та виготовляється Бронхіпрет. Цей лікарський засіб випускається у трьох формах: таблетки в оболонці, сироп та краплі. Завдяки наявності у Бронхіпреті листків плюща та трави чебрецю він має протизапальну, антибактеріальну, протівірусну та бронхоспазмолітичну дію. Крім того, Бронхіпрет ефективно розріджує мокротиння та прискорює його евакуацію.

У мультицентровому когортному дослідженні, яке проводилось у 771 центрах Німеччини, була доведена вища ефективність Бронхіпрету порівняно із амброксолом та ацетилцистеїном у лікуванні гострих та хронічних захворювань дихальних шляхів при високому рівні безпеки. Бронхіпрет має значно вище співвідношення користь/ризик порівняно з еталонними секретолітиками амброксолом та ацетилцистеїном, тому саме цей препарат ми використовуємо у лікуванні вагітних жінок із захворюваннями дихальних шляхів.

Особливий підхід до лікування пневмоцистних пневмоній у вагітних. Їх лікування включає антипневмоцистні препарати, серед яких засобом вибору є триметоприм/сульфаметоксазол (бісептол, бактрим). Сульфаніламіді можуть проникати через плаценту у високих концентраціях у всі періоди гестації, особливо у III триместрі, досягаючи концентрації 50-90 % від концентрації у крові матері. Рівні сироваткових сульфаніламідів у вагітних і невагітних не відрізняються. При призначенні у I триместрі можливі аномалії розвитку особливо з боку серцево-судинної системи, а у пізні терміни вагітності за рахунок зв'язування альбуміну сироватки і витіснення білірубіну із зв'язків з альбумінами - анемія, жовтяниця, втрата апетиту, рвота, ураження нирок, гостра гемолітична анемія. Незв'язаний білірубін проходить через плаценту, може призводити до ураження мозку плода – білірубінової енцефалопатії. Із 2296 новонароджених, матері яких приймали бісептол у I триместрі, у 126 (5,5 %) спостерігалися уроджені вади. Триметоприм/сульфаметоксазол є єдиним препаратом на сьогоднішній день для лікування пневмоцистної пневмонії, незважаючи на його тератогенну дію [20]. Рекомендоване також застосування ГКС, оскільки, незважаючи на теоретичний ризик, несприятливих клінічних наслідків не спостерігалось. Середні добові дози триметоприму/ сульфаметоксазолу 15-20 мг/кг триметоприму і 75-100 мг/кг сульфаметоксазолу у 3-4 прийоми. Препарат призначають per os або довенно, причому останньому надають перевагу при дихальній недостатності ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.) і при ураженні шлунково-кишкового тракту (характерний кандидозний

езофагіт). Тривалість терапії становить не менше 21 дня. Альтернативні препарати: пентамідин, триметоприм/дапсон, примакін/кліндаміцин).

Пентамідин вагітним призначають з обережністю, оскільки метаболізм препарату мало вивчений. Примакін протипоказаний у I і II триместрах вагітності, тому що має тератогенну дію, а у III триместрі препарат призначають тільки за абсолютними показаннями [20,33].

ВІЛ-інфікованих жінок протягом усієї вагітності з 14-го тижня лікують зидовудином, що знижує ризик трансплацентарного зараження плода. Тератогенна та канцерогенна дія цього препарату поки-що не вивчені. Побічна дія зидовудину – пригнічення кровотворення [20], що потребує профілактичного призначення вагітній препаратів заліза.

Для лікування пневмонії на фоні Ку-гарячки альтернативною тетрациклінам є макроліди. Якщо є підозра на анаеробну інфекцію, то амоксиклав є альтернативною метронідазолу. Більшість грамнегативних збудників чутливі до цефалоспоринів, а аміноглікозиди можна застосовувати лише при життєзагрозливих станах. Пневмококова вакцина не рекомендується для вагітних жінок [9].

Рекомендації з лікування пневмонії на фоні вітряної віспи під час вагітності включають внутрішньовенний ацикловір, хоча цей препарат не рекомендований для застосування у вагітних. Спостереження (1984-1999) за 1246 вагітними не показали збільшення уроджених дефектів порівняно із загальною популяцією. Пневмонії при вітряній віспі асоційовані історично із значною материнською смертністю, яка коливається між 11 і 41 %, що потребує призначення ацикловіру, а іноді й лікування в умовах палат інтенсивної терапії. Зінамівір не асоціював із збільшенням вад розвитку у тварин, а рибаверин мав тератогенний та ембріолетальний вплив у всіх різновидів тварин [3].

Оптимальне лікування грибкових інфекцій у вагітних невідоме, але лікування кокцидіомікозу під час вагітності потрібно проводити амфотерицином В у третьому триместрі вагітності або у післяпологовому періоді [11,12,13]. Описані випадки ембріональної токсичності з розвитком анемії, динамічного ацидозу із уремією та дихальною недостатністю. Ітраконазол та флуконазол мали ембріотоксичну та тератогенну дію в експериментальних дослідженнях [36,37].

Отже, антибактеріальна терапія під час вагітності має суттєві особливості. Препаратами вибору при позагоспітальних пневмоніях можуть бути амінопеніциліни (амоксицилін), «захищені» амінопеніциліни (амоксицилін/клавуланова кислота), макроліди (азитроміцин), цефалоспорини II-IV покоління, карбапенеми (меропенем), а при алергічних реакціях на бета-лактами – азтреонам.

SUMMARY

PNEUMONIA AT PREGNANT: PECULARITIES OF ETIOLOGY, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

*L.N. Prystupa, C.A. Smiyan, O.I. Duzha-Elastal, V.V. Dytko
Sumy State University*

We have made analysis of international medical literature data about peculiarities of etiology, clinical course, differential diagnostics and ways of treatment of pneumonia of different etiology at pregnant. We convert our attention on functional changes in respiratory and immune organs at the time of pregnancy, peculiarities of antibiotics' pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Keywords: pneumonia, etiology, clinical course, pregnant, pharmacokinetics.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Laibl V.R. Influenza and pneumonia in pregnancy / V.R. Laibl, J.S. Sheffield // Clin. Perinatol. – 2005. – Vol. 32, №3. – P. 727-38.
2. Медведь В.И. Внебольничная пневмония у беременных: выбираем схему антибиотикотерапии / В.И. Медведь // Здоровье Украины. – 2008. - №18/1.

3. Pneumonia and pregnancy / W.S. Lim, J.T. Macfarlane, C.L. Colthorpe et al. // *Thorax*. – 2001. – Vol. 56, № 5. – P. 398-405.
4. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections during pregnancy / W.S. Lim, J.T. Macfarlane, C.L. Colthorpe et al. // *Am. J. Respir. Med.* – 2003. – Vol. 2, №3. – P. 221-233.
5. Pneumonia as a complication of pregnancy / M.B. Munn, L.J. Groome, J.L. Atterbury et al. // *J. Matern. Fetal. Med.* – 1999. – Vol. 8. – P. 37-42.
6. Maternal infectious morbidity following multiple courses of beta-methasone / S. Rotmensch, T.H. Vishne, C. Celentano et al. // *J. Infect.* – 1999. – Vol. 39. – P. 49-54.
7. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population based case-control study / J. Almirall, I. Bolibar, X. Balanzo et al. // *Eur. Respir J.* – 1999. – Vol. 13. – P. 349-355.
8. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team / J.P. Nuorti, J.C. Butler, M.M. Farley et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 681-689.
9. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1383 infections / D. Raoult, H. Tissot-Dupont, C. Foucault et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2000. – Vol. 79. – P. 109-123.
10. Afessa B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection. The pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors of hospitalized patients with HIV (PIP) study / B. Afessa, B. Green // *Chest*. – 2000. – Vol. 117. – P. 1017-1022.
11. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Infectious Diseases Society of America / S.W. Chapman, R.W. Bradsher, G.D. Campbell et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 30. – P. 679-683.
12. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America / M.S. Saag, R.J. Graybill, R.A. Larsen et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 30. – P. 710-718.
13. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America / J.N. Galgiani, N.M. Ampel, A. Catanzaro et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 30. – P. 658-661.
14. Boléo-Tomé J.P. Lung disease and pregnancy / J.P. Boléo-Tomé // *Acta Med. Port.* – 2007. – Vol. 20, №4. – P. 359-68.
15. Ramsey P.S. Pneumonia in pregnancy / P.S. Ramsey, K.D. Ramin // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol. 28, №3. – P. 553-69.
16. Gonçalves Marcos I.A. Pregnancy and lungs / I.A. Gonçalves Marcos // *Rev. Port. Pneumol.* – 2007. – Vol. 13, №2. – P. 213-37.
17. Goodnight W.H. Pneumonia in pregnancy / W.H. Goodnight, D.E. Soper // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol.33, №10. – P. 390-397.
18. Pneumonia in pregnancy / J. Záhumenský, B. Zmrhalová, J. Zmrhal et al. // *Ceska Gynekol.* – 2007. – Vol. 72, №6. – P. 385-388.
19. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації). Наказ МОЗ України від 19.03.2007 № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – Київ: Велес, 2007. – С. 105-146.
20. Systematic review of the safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis in HIV-infected pregnant women: implications for resource-limited settings / F. Fornia, M. McConnell, F.N. Kitabire et al. // *AIDS Rev.* – 2006. – Vol. 8, № 1. – P. 24-36.
21. Шехтман М. Пневмония у беременных / М. Шехтман // 9 месяцев. – 2004. – №1.
22. Diagnostic imaging during pregnancy / K.C. Siegmann, M. Heuschmid, C.D. Claussen // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2009. – Vol. 134, №14. – P.686-689.
23. An appraisal of treatment guidelines for antepartum community-acquired pneumonia / N.P. Yost, S.L. Bloom, S.D. Richey et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 183. – P. 131-135.
24. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with spontaneous premature rupture of membranes / D. Getahun, C.V. Ananth, Y. Oyelese et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2007. – Vol. 20, №9. – P. 669-75.
25. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with placental abruption / D. Getahun, C.V. Ananth, M.R. Peltier et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 195, №4. – P. 1180-4.
26. Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes / F. Bánhidý, N. Acs, E.H. Puhó, A.E. Czeizel // *Eur. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 23, №1. – P. 29-35.
27. Кулаков В.И. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В.И. Кулаков // *Акуш. и гинекология*. – 2002. – № 4. – С. 3-6.
28. Медведь В. Теорія і практика застосування ліків під час вагітності: тривожна дисгармонія / В. Медведь // *Вісник фармакол. та фармації*. – 2001. – № 7-8. – С. 27-31.
29. Медведь В.И. Терапевтическое действие лекарств / В.И. Медведь, А.П. Викторов, Е.Л. Левицкий // *Фармакол. вісн.* – 2000. – № 4. – С. 23-34.

30. Применение антиинфекционных химиопрепаратов при беременности и кормлении грудью / В кн. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - Смоленск: МАКМАХ, 2007. - 464 с.
31. Фармакотерапия беременных: пособие / Л.А. Печенежская, А.Ф. Пиминов, С.А. Тихонова и др. - Харьков, 2004. - 64 с.
32. Haas A. Antibiotic therapy in pregnancy / A. Haas, G. Maschmeyer // Dtsch. Med. Wochenschr. - 2008. - Vol. 133, №11. - P. 511-515.
33. Bier A. Pneumological disease in pregnancy / A. Bier, J.C. Virchow // MMW Fortschr. Med. - 2005. - Vol. 147, №16. - P. 32-3, 35-6.
34. Burkhardt O. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice / O. Burkhardt, H. Derendorf, T. Welte et al. // Expert. Opin. Pharmacother. - 2007. - Vol. 8, №2. - P. 237-56.
35. Management of group B Streptococcus in pregnant women with penicillin allergy / E.H. Philipson, D.M. Lang, S.J. Gordon et al. // J. Reprod. Med. - 2007. - Vol. 52, №6. - P. 480-4.
36. Antifungal therapy during pregnancy / C.T. King, P.D. Rogers, J.D. Cleary et al. // Clin. Infect. Dis. - 1998. - Vol. 27. - P.1151-11560.
37. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study / B. Bar-Oz, M.E. Moretti, R. Bishai et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol. 183. - P. 617-620.

Надійшла до редакції 10 червня 2009 р.