

## ПНЕВМОНІЇ У ВАГІТНИХ



Захворюваність на пневмонію у вагітних коливається у широких межах – від низьких показників (один випадок на 1287 пологів) до високих (один випадок на 367 пологів) і переважно (92%) зустрічається у II і III триместрах вагітності. Летальність вагітних і породіль від захворювань легень (здебільшого від пневмоній) посідає третє місце (13%) після серцево-судинних захворювань (28,5%) і гострого вірусного гепатиту (18,6%). Серед причин смерті від інфекційних захворювань пневмонія знаходиться на першому місці [7, 54, 55, 57, 63], хоча смертність від захворювання у вагітних така ж, як у невагітних [66].

### Причини виникнення пневмоній у вагітних

Захворюваність на пневмонію носить сезонний характер: частіше хворіють у холодну пору року, оскільки провокуючим у чинником є переохолодження, а спричинюваним – епідемії грипу [47, 66, 67]. Не виявлено відмінностей за віком хворих на пневмонію та здорових вагітних. Доведено, що 47% вагітних із пневмонією мали понижений рівень гемоглобіну. Це дозволило зробити припущення, що анемія є чинником ризику виникнення пневмонії [17]. Однак таке твердження підтримують не всі вчені. Так, S.D. Richey встановив, що лише в 11% вагітних із пневмонією була виявлена анемія [94]. Разом із тим зазначено, що 25% хворих на пневмонію вагітних мали бронхіальну астму. У дослідженнях типу випадок-контроль встановлено, що анемія та бронхіальна астма пов'язані із п'ятикратним підвищенням ризику розвитку пневмонії [81], а застосування глюкокортикоїдів – із більш високим рівнем інфекційних захворювань (64,8 проти 17,5% у контролі) [96]. Призначення вагітним токолітичних препаратів також асоціювалося з розвитком пневмонії та підвищенням ризику дихальної недостатності через набряк легень [71], в результаті чого ці препарати були заборонені для застосування у таких пацієнток [48]. Визнаним чинником розвитку пневмонії у вагітних, зокрема пневмококової з агресивним перебігом, є куріння [10, 86]. Серед вагітних із пневмонією палять 20-32% жінок [74, 94].

Отже, встановленими чинниками ризику розвитку пневмонії у вагітних є наявність у них бронхіальної астми та анемії, прийом глюкокортикостероїдних і токолітичних препаратів, куріння.

### Етіологія

Не проводилося жодних детальних досліджень із вивчення спектра мікробних збудників пневмонії вагітних. Доступні дані являють собою результати в основному обсерваційних (спостережувальних), часто ретроспективних, досліджень із використанням рутинних методів дослідження (головним чином мокротиння та культури крові) і дуже рідко – серологічних тестів [17, 18, 47, 74, 94] (табл. 1).

При пневмонії вагітних найбільш часто ідентифікують *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*. Інколи реєструється інфікування мікоплазмою, легіонелю та золотистим стафілококом [104], рідше – мікоплазмою, що можна пояснити недостатнім серологічним тестуванням [75].

Причиною розвитку пневмоній у вагітних можуть бути і рідкісні збудники. Так, *Coxiella burnetii* (збудник Ку-лихоманки) за 13-річний період спостереження була виявлена у 15 інфікованих осіб із 1383 вагітних [89, 92]. Це стосувалося жінок, які контактували із тваринами чи працювали на фермі [93]. У 10 з них були спонтанні аборти, у 3 – передчасні пологи, у 2 – нормальна вагітність і пологи. Хоча Ку-лихоманка дуже рідко виникає у вагітних, при цьому існує реальна загроза впливу інфекції на плід [89, 93].

Віруси грипу типу А, В і С під час спалаху епідемії також обумовлюють розвиток пневмонії у вагітних. Найбільш високий рівень смертності від грипу спостерігається у III триместрі вагітності [64, 76]. При цьому аналіз причин смерті показав, що вагітні зазвичай помирали від миттєвої первинної грипозної пневмонії, тоді як невагітні пацієнтки – від вторинної бактеріальної інфекції [53, 64, 73].

Вітряна віспа – незвичне захворювання для дорослих, але останніми роками спостерігається тенденція до збільшення її частоти [49, 77, 99], що складає 5-10 випадків на 10 000 вагітностей [40, 102, 111]. За даними окремих авторів, частота захворювання коливається від 3,6 до 9% і є ідентичною частоті пневмоній у загальній популяції у невагітних (5-14%) [14, 88]. Не встановлено відмінностей у клінічних проявах пневмонії на фоні вітряної віспи у вагітних і невагітних. Смертність від вітряної віспи у невагітних дорослих становить 11%, у вагітних коливається в діапазоні від 2 до 35%, причому її рівень найвищий у III триместрі [30, 37, 80, 82, 100].

Існують повідомлення щодо виникнення пневмонії у вагітних у результаті інфекційного мононуклеозу та хантавірусної [20, 45, 60, 103] і грибової інфекцій. Так, зокрема кокцидіомікоз зустрічався в одному випадку із 1000 вагітностей [28], а за іншими даними, з 1979 по 1985 р. ідентифіковано тільки 10 випадків на 47 120 вагітностей [28, 106]. У літературних джерелах зафіксовано випадки ізольованої криптококової пневмонії у вагітних, клінічні прояви якої були різноманітними – від надсадного кашлю та диспное до вираженого гострого плеврального болю [36, 62]. Описані численні випадки бластомікозу під час вагітності [28, 29, 56, 72, 84]. Бактеріальні пневмонії частіше зустрічаються у ВІЛ-інфікованих вагітних, ніж у ВІЛ-негативних пацієнток [15, 52, 107], особливо при кількості CD4+ лімфоцитів > 500 в 1 мл крові [15, 107, 108]. Найчастіше ідентифікованим збудником бактеріальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих є *S. pneumoniae*, хоча є дані щодо високої частоти *Pseudomonas aeruginosa* [9]. Іноді бактеріальна пневмонія може бути єдиним клінічним проявом СНІДу у вагітної [85, 110], а також причиною летальних наслідків [27, 51, 59, 79, 97].

Отже, найчастішими збудниками позалікарняної пневмонії у вагітних є пневмокок, гемофільна паличка, мікоплазма, легіонела та золотистий стафілокок, що також характерно і для невагітних. Проте у 61% хворих на пневмонію вагітних збудник не виявляється [47, 66, 67].

Особливою проблемою під час вагітності вважають аспіраційну пневмонію, оскільки жінка у такому стані має схильність до аспірації: евакуація вмісту шлунка у неї сповільнена, прогестерон розслабляє гастроєзофагеальний сфінктер, а збільшені розміри матки підвищують внутрішньошлунковий тиск. Ризик виникнення аспіраційної пневмонії зростає під час пологів, особливо при використанні анальгетиків і анестетиків та у разі операції кесарів розтин [64]. Уперше аспіраційна пневмонія була описана саме в акушерській практиці. Аспірація вмісту ротової порожнини, слини та вмісту шлунка може призвести до поєданого бактеріального (анаероби) та хімічного ураження дихальних шляхів, перебіг якого досить тяжкий і зумовлює виражену дихальну недостатність. Рентгенологічно аспіраційні пневмонії локалізуються в задньому сегменті верхньої частки і верхньому сегменті нижньої частки правої легені. Середня частка уражається зрідка. Можливий розвиток абсцесу легені та емпієми плеври [11, 34, 70].

### **Функціональні зміни з боку легеневої та імунної систем**

Фізіологічні зміни, що відбуваються в організмі вагітних, впливають на відповідь організму жінки на інфекційний агент. Дихальна система під час вагітності зазнає значних фізіологічних змін у порівнянні з невагітними жінками, що слід враховувати при наявності захворювань органів дихання. Підвищення рівня естрогенів під час вагітності зумовлює зміни слизової оболонки, її гіперемію, набряк та гіперсекрецію слизу. Водночас збільшення розмірів матки призводить до підйому діафрагми на 4 см до кінця вагітності. Разом із тим знижується м'язовий тонус черевної стінки, розслабляється зв'язковий апарат

ребер і збільшуються поперечний діаметр грудної клітки на 2 см, окружність грудної клітки – на 5-7 см, але функція дихальних м'язів при цьому не страждає [66, 67]. Дослідження функції легень показують, що під час вагітності зменшуються резервний об'єм видиху та залишковий об'єм, а загалом – функціональна життєва ємність легень вагітних до доношеного строку у середньому на 21%, яка є мінімальною при ожирінні і у положенні лежачи. Наслідком її зменшення вважають зниження дихального резерву матері, відносно гіпоксемію. Зміни резервного об'єму видиху та залишкового об'єму компенсуються збільшенням ємності вдиху, внаслідок чого життєва ємність легень та загальна ємність значно не змінюються під час вагітності [19, 22, 91]. Саме ці параметри можна використовувати для моніторингу функції зовнішнього дихання (ФЗД) у вагітних. Хвилинна вентиляція легень під час вагітності зростає на 19-48%, причому вже у I триместрі. Це зумовлено збільшенням кількості повітря, обмін якого відбувається упродовж одного дихального акту, 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 постійно збільшена альвеолярна вентиляція легень, і вона знаходиться у стані гіпервентиляції. Це підтверджується і наявністю хронічного респіраторного алкалозу при дослідженні газів артеріальної крові. На пізніх строках вагітності може спостерігатися гіпоксемія з 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 спричинити зниження кровотоку у плаценті, що шкідливо впливає на сатурацію кисню у плода [19, 22, 91].

Вагітна зазвичай не є імунологічно «скомпроментованою», але вагітність пов'язана зі складними імунологічними змінами, які можуть сприяти ризику розвитку більш тяжких інфекцій. У таких пацієнток спостерігається пригнічення клітинного та гуморального імунітету, що забезпечує імунологічну толерантність організму матері до елементів фетоплацентарного комплексу, але, очевидно, не впливає на стійкість до інфекцій (у III триместрі вагітності схильність до певних інфекцій зростає) [109].

Під час вагітності зменшується число Т-лімфоцитів, особливо Т-хелперів. Функція Т-клітин, зокрема їхня колонієутворююча активність і проліферативна відповідь на стимуляцію антигеном особливо знижуються у II і III триместрах вагітності. Поряд із цим зменшується кількість кілерних клітин, знижується Т-клітинна цитотоксичність, пригнічується В-клітинна відповідь і продукція імуноглобулінів. Гормональні зміни, що відбуваються під час вагітності, чинять імуносупресивну дію на стан імунної системи жінки. Підвищений рівень прогестерону і кортизолу має здатність пригнічувати клітинний імунітет. Доведено, що естроген *in vitro* посилює ріст певних патогенних мікроорганізмів. Ці зміни теоретично збільшують ризик розвитку вірусних і грибкових інфекцій, хоча роль естрогену в клінічних порушеннях імунного статусу точно не відома [12, 24, 32, 68, 95, 101].

Таким чином, при вагітності до фізіологічних змін ФЗД приєднуються імунологічні зміни, які у комплексі можуть спричинити підвищену захворюваність. Це стосується і пневмоній, які є найбільш частою причиною неакушерської інфекційної материнської смертності.

Клінічні прояви пневмонії у вагітних є такими ж, як і в невагітних пацієнток.

### **Класифікація**

Класифікація пневмоній враховує умови виникнення захворювання, особливості інфікування тканини легень, а також стан імунної реактивності організму. За цією класифікацією виділяються такі види пневмоній:

- негоспітальна (позалікарняна, амбулаторна);
- нозокоміальна (госпітальна);
- аспіраційна;

- пневмонія в осіб із тяжкими дефектами імунітету (вроджений імунодефіцит, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія) [4].

Тяжкість пневмонії може бути різною і визначається ступенем дихальної недостатності, вираженістю інтоксикації, наявністю ускладнень та декомпенсацією супутньої патології. В акушерській практиці частіше всього зустрічається негоспітальна пневмонія – гостре захворювання, що виникло у позалікарняних умовах та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка, кашель, виділення мокротиння, біль у грудях, задишка) і рентгенологічними ознаками вогнищево-інфільтративних змін у легенях.

Клінічні прояви пневмонії у вагітних бувають нерідко більш тяжкими у зв'язку зі зниженням дихальної поверхні легень, високим стоянням діафрагми, що обмежує екскурсію легень, додатковим навантаженням на серцево-судинну систему. Іноді клінічні прояви захворювання можуть бути стертими, без високої температури тіла, ознак інтоксикації, запальних змін з боку крові та схожими на гостру респіраторну вірусну інфекцію [7].

### **Клініка**

Клінічна картина пневмонії складається з ознак локального легеневого запалення, позалегенових проявів пневмонії, лабораторних і рентгенологічних змін, типових для різних етіологічних її видів, клінічних проявів ускладнень захворювання.

Легеневі прояви: задишка, кашель із виділенням харкотиння (слизового, слизово-гнійного, «іржавого» і т.ін.), біль у грудній клітці, локальні клінічні ознаки (притуплення перкуторного звуку, бронхіальне дихання, крепітуючі хрипи, шум тертя плеври), рентгенологічні ознаки (сегментарні та часткові затемнення легень).

Нелегенові прояви: гарячка, озноби і пітливість, міалгії, головний біль, herpes labialis, тахікардія, шкірні висипання, ураження слизових оболонок (кон'юнктивіт), затьмарення свідомості, діарея, жовтяниця, зміни з боку периферичної крові (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, токсична зернистість нейтрофілів, підвищення швидкості осідання еритроцитів [ШОЕ]).

Заключний діагноз може бути встановлений після виявлення вищеперелічених клінічних ознак, а також на основі лабораторного дослідження крові (збільшення рівня лейкоцитів, ШОЕ) і рентгенологічного обстеження легень, яке можна проводити після 10 тиж вагітності [22]. Вважається, що при виконанні стандартної прямої рентгенограми із застосуванням решітки доза опромінення вагітної становить 5-30 mRad, а доза поглинання маткою і плодом у 100 разів менша (близько 300 uRad) [36, 66, 67, 114]. Виконання бокової рентгенографії грудної клітки призводить до поглинання більшої дози (материнська доза 150-250 mRad) і зазвичай не проводиться у вагітних, а використовується лише для диференціальної діагностики при підозрі на некардіогенний (зумовлений прееклампсією та еклампсією) легеневий набряк, пневмоніт, легеневі метастази при хоріокарциномі, схожі на дрібні вогнища пневмонії [65].

### **Диференційна діагностика**

Діагностика пневмонії при наявності диспное, кашлю, гарячки та характерних об'єктивних даних зазвичай не викликає труднощів. Проте, за даними Yost et al. (2000), у 14 із 133 випадків (10,5%) встановлено неправильний початковий діагноз [74, 113].

Проблеми в діагностиці пневмоній під час вагітності пояснюють також тим, що досить складно відрізнити ознаки, зумовлені фізіологічними змінами і захворюванням. Часто самі пацієнтки пов'язують виникнення симптомів захворювання з вагітністю і відкладають консультацію. Задишка – ознака вагітності, що виникає у 50% жінок на строках вагітності 19 тиж і у 76% – на 31-му тижні [78]. Відмінністю фізіологічної задишки є її ранній початок і поступове наростання по мірі збільшення строку вагітності. Задишка не пов'язана зі звичайним щоденним фізичним навантаженням і не проходить у стані

спокою. Дихальний дискомфорт може виникати в більш пізні строки вагітності внаслідок механічного впливу матки на діафрагму, що важче відрізнити від інших причин дискомфорту [26]. Поява нехарактерної задишки для вагітних, особливо у поєднанні з кашлем, є підставою для виключення пневмонії, бронхіальної астми, тромбоемболії, амніотичної емболії, пневмоніту. При проведенні аускультативної варто пам'ятати, що крепітація може виникати при пневмонії в базальних відділах легень через наявність ателектазів від піднятої діафрагми, що стискує їхні нижні ділянки [116]. Навіть у пацієток із ознаками інфекції нижніх дихальних шляхів і однобічними об'єктивними ознаками пневмонія рентгенологічно підтверджується лише у 39% випадків [112]. Диференціювати пневмонію у вагітних слід у першу чергу від туберкульозу легень, оскільки частота активного туберкульозу підвищується у жінок дітородного віку, зокрема у вагітних [115]. Захворюваність на туберкульоз виявляється удвічі частіше у першій половині вагітності, ніж у другій. Підозра на туберкульоз при обстеженні хворої виникає за наявності скарг на кашель із мокротинням чи без нього, кровохаркання, болю в грудній клітці, задишки, а також слабкості, пітливості, втрати апетиту, незмінності маси тіла, тривалого підвищення температури тіла до субфебрильних цифр у вечірній час. Сьогодні клінічна картина туберкульозу при вагітності може мати стертий характер, а також маскуватися токсикозами вагітності чи респіраторними захворюваннями. При підозрі на туберкульоз необхідно з'ясувати можливість контакту з туберкульозними хворими, наявність туберкульозу у членів родини, супутньої патології. При підозрі на активний туберкульоз слід провести туберкулінову шкірну пробу Манту і в разі позитивного результату тесту – рентгенологічне обстеження грудної клітки незалежно від терміну вагітності, оскільки для вагітних застосовуються спеціальні методики і захисні засоби (екранування живота), які мінімізують вплив рентгенівського опромінення на плід. Певне значення на перебіг захворювання мають зміни в організмі вагітної: зниження імунологічного захисту, зміни функції нервової, серцево-судинної та дихальної систем, гормональна перебудова у зв'язку із функціонуванням фетоплацентарного комплексу. Внаслідок підвищеної потреби у кальції під час вагітності цей елемент може виводитися зі зневапнених вогнищ туберкульозу, які при цьому розм'якшуються, що є причиною прогресування патологічного процесу.

При проведенні диференціальної діагностики з туберкульозом легень слід пам'ятати про групи ризику, до яких належать:

- пацієтки з нещодавно перенесеним туберкульозом (менше року після лікування);
- жінки молодше 20 і старше 35 років із туберкульозом різної локалізації;
- вагітні із поширеним туберкульозом незалежно від його фази;
- вагітні, які мали контакт з особами зі встановленим діагнозом туберкульозу з виділенням або без виділення туберкульозної палички;
- вагітні із вперше виявленим віражем, гіперергічною чи наростаючою туберкуліною чутливістю за пробою Манту з двома туберкуліновими одиницями;
- жінки, які мають супутню патологію (цукровий діабет, хронічні неспецифічні захворювання легень, хвороби нирок, виразкову хворобу) та хворі на алкоголізм.

### **Особливості клінічної картини пневмоній різної етіології у вагітних**

**Пневмококова** пневмонія – найбільш часта форма пневмоній. Виникає здебільшого зимою та ранньою весною і під час епідемії грипу. Характерним є гострий початок, поява «іржавого» харкотиння, *herpes labialis*, клініко-рентгенологічних ознак часткового ураження, круглих тіней, парапневмонічного плевриту, рідко – абсцедування.

**Мікоплазмова** пневмонія виникає у період спалахів мікоплазмових інфекцій.

Особливості мікоплазмових пневмоній:

- поступовий початок у вигляді катаральних змін (фарингіту, трахеобронхіту, риніту) та субфебрильної температури;
- затяжний перебіг;

- надсадний кашель, нежить, слъозотеча;
- виражена інтоксикація;
- відсутність плеврального болю; задишки; ознобу; фізикальних змін з боку дихальних шляхів, характерних для бронхопневмонії; наявність ефекту від лікування пеніцилінами і цефалоспоринами;
- дисоціація клінічних проявів (наявність вираженої інтоксикації, тривалого субфебрилітету, заливного поту) з рентгенологічними (у 50% хворих виявляється лише підсилення та згущення легеневого малюнка та/чи інтерстиціальні зміни, в 1/3 – негомогенні затемнення без анатомічних меж) і лабораторними (відсутність лейкоцитозу, нейтрофільного зсуву) проявами;
- ознаки нелегенових уражень: міалгії, артралгії, кон'юнктивіти, ураження міокарда та перикарда, гемолітична анемія.

**Легіонельозна** пневмонія асоційована із такими чинниками ризику: земельні роботи; проживання біля водоймищ; контакт із кондиціонером, вентилятором, водопровідними та каналізаційними комунікаціями; імунодефіцитні стани.

Особливості легіонельозної пневмонії:

- гострий початок і тяжкий перебіг;
- у перший день захворювання відмічається виражена інтоксикація (головний біль, міалгії, артралгії);
- на другий день – підвищення температури тіла до 39-40 °С; сухий кашель, а згодом – із виділенням гнійного мокротиння з домішками крові;
- часто спостерігаються плеврит, виражена легенева недостатність, інфекційно-токсичний шок, набряк легень;
- рентгенологічно виявляються вогнищеві затемнення в нижніх частках легень, які з часом консолідуються і займають весь орган.

Нелегенові ураження внаслідок легіонельозної бактеріємії з боку:

- центральної нервової системи – енцефалопатія, сонливість, парестезії, порушення свідомості, кома;
- серцево-судинної системи – відносна брадикардія;
- шлунково-кишкового тракту – абдомінальний дискомфорт, рвота, діарея, збільшення печінки, синдром цитолізу;
- нирок – сечовий синдром, протеїнурія, пієлонефрит, гостра ниркова недостатність.

Особливості аналізу крові:

- клінічного – лейкоцитоз ( $10-15 \times 10^9/\text{л}$ ), лімфопенія, підвищення ШОЕ до 50-70 мм/год;
- біохімічного – гіпоальбумінемія, гіпонатріємія, гіпербілірубінемія, підвищення рівня амінотрансфераз;
- відсутність ефекту від лікування амінопеніцилінами.

**Стафілококова** пневмонія часто виникає під час епідемій грипу. Характерними для цього захворювання є гострий початок, виражена інтоксикація; рентгенологічно виявляється полісегментарна інфільтрація з множинними вогнищами розпаду. При прориві у плевральну порожнину розвивається піопневмоторакс. У крові – нейтрофільний зсув, токсична зернистість нейтрофілів, анемія. Можливий розвиток сепсису з вогнищами септикопемії [87].

Пневмонії, викликані **гемофільною паличкою** (паличка Пфейффера), характеризуються наявністю трахеобронхіту та ознак вогнищового запалення легень. Рентгенологічно виявляються вогнищево-плямисті затемнення.

**Вірусні** пневмонії виникають у період вірусних інфекцій, а вагітність є додатковим чинником ризику. У клінічній картині переважають прояви, характерні для вірусної інфекції (грипу, аденовірусної та респіраторно-синцитіальної інфекції). Існування чисто вірусних пневмоній визнається не всіма дослідниками. Припускається, що віруси викликають порушення у системі місцевого захисту легень (Т-клітинний дефіцит, порушення фагоцитарної активності, пошкодження в'їчастого епітелію), що спричиняє

виникнення бактеріальних пневмоній. Найбільш частими збудниками бактеріальної пневмонії при грипі є *S. aureus*, *S. pneumoniae* і *H. influenzae*. Фізикальна та рентгенологічна симптоматика при вірусних пневмоніях не відрізняється від таких при бактеріальних пневмоніях [66, 67]. Прогноз при вірусних пневмоніях у вагітних гірший, ніж у невагітних жінок (у разі бактеріальних пневмоній – однаковий) [91].

**Пневмоцистна** пневмонія розвивається в осіб з імунодефіцитом на фоні імунодепресивної терапії, при ВІЛ-інфекції. У ВІЛ-інфікованих вагітних пневмонія виникає значно частіше, ніж у невагітних. Вагітність чинить незначний вплив на розвиток інфекції у безсимптомних ВІЛ-позитивних чи нещодавно інфікованих, однак на більш пізніх стадіях ВІЛ-інфекції вона може прискорювати перебіг захворювання [15, 52, 107, 108]. Особливостями цієї пневмонії є виникнення деструкції альвеолярних перетинок, численних бульозних порожнин, мікроателектазів, емфіземи, пневмоцистного гепатиту, панкреатиту, мезаденіту, тиреоїдиту, ураження лімфатичних вузлів. У ВІЛ-інфікованих осіб клінічна картина пневмоцистної пневмонії характеризується поступовим початком, як правило, з гарячки. Практично завжди спостерігається задишка і непродуктивний кашель, зменшення маси тіла. При фізикальному обстеженні виявляються тахіпное, аускультативно – крепітація, сухі низькотональні хрипи, проте у кожній другій пацієнтки аускультативна картина не порушена. Також наявні позалегеневі прояви СНІДу: кандидоз ротоглотки, шкірний герпес, гепатоспленомегалія.

Найбільш характерною рентгенологічною ознакою є дифузні двобічні інтерстиціальні легеневі інфільтрати, пневмоторакс, емфізема, бульозні порожнини, кісти, плевральний випіт. У кожній четвертій хворій рентгенологічна картина може бути абсолютно нормальною, хоча при комп'ютерній томографії високої дозвільної спроможності виявляють зміни за типом «матового скла». Лабораторним маркером пневмоцистної пневмонії є підвищення сироваткового рівня лактатдегідрогенази. Ідентифікують збудник у бронхоальвеолярному лаважі чи індукованому мокротинні за допомогою забарвлення матеріалу толуїдиновим синім за Гоморі-Грокоттом [69].

### **Прогноз**

Пневмонія не є протипоказанням до продовження вагітності. При виникненні пневмонії незадовго до пологів доцільно, по можливості, відстрочити настання пологової діяльності. За наявності дихальної недостатності II чи III ступеня період вигнання плода скорочують шляхом перінеотомії. Зазвичай пологи на фоні пневмонії не мають ускладнень. Існує ризик передчасних пологів і народження плода з меншою масою [46, 66, 67, 95]. Причому тяжкість перебігу захворювання корелює з ризиком передчасних пологів [13, 44, 47]. У жінок на строках вагітності до 34 тиж, хворих на пневмонію, існує ризик передчасних пологів у 43% випадків. Продукція простагландинів і запальна відповідь на інфекцію можуть спричинити народження дітей із меншою масою тіла [81]. Так, новонароджені від матерів, хворих на пневмонію, мали масу тіла на 150 г меншу, ніж у контрольній групі [81, 113], а частота народження дітей з масою тіла 2500 г і менше була також достовірно вищою у матерів, які перенесли під час вагітності пневмонію, ніж у групі контролю (16 проти 8%) [81, 113]. Переконливих даних щодо відмінностей у смертності новонароджених від матерів із пневмонією та без неї за останні два десятиліття немає.

### **Лікування**

Антибактеріальна терапія – основа лікування хворих на пневмонію, і її слід починати зразу після встановлення діагнозу. Оскільки сьогодні не існує етіологічної експрес-діагностики пневмоній, початкова антибіотикотерапія є завжди емпіричною [4, 8]. Проблема вибору антибіотика (АБ) у вагітних надзвичайно складна. У кожній конкретній ситуації рекомендації у різних джерелах щодо застосування АБ у вагітних дисонують між собою. Так, у довіднику препарат може бути «відносно протипоказаний», а в інструкції до нього значиться «безпечність препарату під час вагітності не встановлена». Окремою

проблемою є вибір АБ на основі знань про зміни їхньої фармакокінетики та фармакодинаміки; участь плаценти в метаболізмі та транспорті АБ; можливі побічні ефекти – тератогенні, ембріотоксичні та фетотоксичні [2, 3, 5].

Слід пам'ятати, що в організмі вагітної відбуваються фізіологічні зміни, що впливають на фармакокінетику АБ [2, 5, 6]:

- підвищення вмісту прогестерону знижує тонус та моторику травного тракту, а збільшена матка створює механічну перешкоду для евакуації вмісту шлунка та кишечника;
- зниження кислотності шлункового соку й одночасне збільшення секреції лужного вмісту тонкого кишечника можуть змінити всмоктування медикаментів, що мають слабкокислотну або слабкоосновну реакцію;
- збільшення об'єму циркулюючої плазми, підвищення ниркового кровотоку;
- відносна гіпоальбумінемія, зумовлена непропорційним збільшенням плазми відносно вмісту альбуміну, зменшення зв'язувальної здатності альбумінів щодо АБ;
- посилення біотрансформації АБ у печінці;
- посилення трансплацентарного переходу АБ по мірі збільшення строку вагітності.

Наслідком цих змін є більш тривалий контакт прийнятих per os АБ з агресивними секретами органів травлення, посилене руйнування препаратів, менша їхня абсорбція, значне збільшення об'єму розподілу лікарських засобів, зменшення їхньої концентрації у плазмі крові, збільшення частки вільної, не зв'язаної з білками фракції АБ, зменшення терапевтичної активності препаратів, а також прискорене їх виведення з організму. Усі ці фармакокінетичні особливості сприяють зниженню концентрації АБ у плазмі крові вагітної у порівнянні з невагітними, що доведено по відношенню до ампіциліну, метициліну, оксациліну, цефалексину, цефалотину, цефтазидиму, гентаміцину, канаміцину, тобраміцину, сизоміцину, еритроміцину. Поряд із цим не встановлено істотних відмінностей концентрації цефалоридину, кліндаміцину. Тому може виникнути необхідність підвищити дозу та/або збільшити кратність введення препарату (зменшити тривалість інтервалів між прийомами чи ін'єкціями), однак у більшості випадків концентрація АБ, що їх вводять у середньотерапевтичних дозах, в організмі вагітних є достатньою для ефективної дії на основних збудників пневмонії [3, 5, 6, 8, 33, 50].

Відомо, що щорічно народжується близько 200 тис. дітей (3-5% від живих новонароджених) із вродженими аномаліями, причому 20% із них – з множинними. 5% вад розвитку плода зумовлені застосуванням медикаментозних препаратів під час вагітності, серед яких антимікробні складають 12,3% [2, 3].

В Україні проблема правильного застосування АБ під час вагітності ускладнюється відсутністю класифікації їхньої безпечності у період гестації. Проте в різних країнах розроблені свої класифікації категорій ризику при вагітності. Найбільш широко відомі класифікації таких організацій як Food and Drug Administration (FDA, США), Australian Drug Evaluation Committee (ADEC, Австралія) і Swedish Catalogue of Approved Drugs (FASS, Швеція). Між ними існує багато розбіжностей, що базуються на різному визначенні категорій і трактуванні даних літератури. У класифікації FDA суворіші вимоги пред'являються саме до препаратів найбільш безпечної категорії А, яка є найбільш уживаною в медичній світовій практиці. Існує спрощене трактування категорій АБ згідно із цією класифікацією: препарати категорії А – відсутній ризик; В – (best – кращі) – немає доказів ризику; С (caution – обережність) – ризик не виключений; D (dangerous – небезпечні) – ризик доведений; Х – протипоказані при вагітності. Зважаючи на розподіл АБ за категоріями FDA, жоден із них не може вважатися абсолютно безпечним. Препаратами вибору є АБ категорії В, а застосування представників категорій С та особливо D є небажаним, причому до цього кроку слід вдаватися лише після того, як було використано всі інші можливості.

У цій статті ми узагальнюємо дані щодо рекомендацій з лікування пневмонії згідно з Наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» і розподілу



антибактеріальних засобів за категоріями FDA, а також наводимо дані літератури стосовно їхнього несприятливого впливу на плід. Об'єднавши дані щодо тих препаратів, які показані, і тих, які дозволені, спробуємо представити алгоритм лікування пневмоній у вагітних.

Лікування позалікарняної пневмонії у дорослих пацієнтів згідно з даним наказом залежить від належності пацієнта до певної групи (табл. 2).

Для екстраполяції цих рекомендацій на вагітних хворих слід враховувати рекомендації FDA стосовно безпечності використання цих АБ.

**Амінопеніциліни.** Пеніциліни застосовуються з 40-х років минулого століття і є безпечними препаратами для вагітних. Сьогодні у світовій клінічній практиці найчастіше використовується амоксицилін. У популяційному дослідженні (Данія) з вивчення впливу цього препарату на плід не виявлено достовірного збільшення ризику ускладнень вагітності. Безпечність амоксициліну/клавуланату доведена у проспективному дослідженні (Ізраїль). Усі представники групи пеніцилінів (амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, ампіцилін, ампіцилін/сульбактам, карбеніцилін) належать до категорії В і можуть призначатися вагітним [19, 21, 47, 50, 66, 67].

**Цефалоспорины.** Особливістю цефалоспоринів є те, що їхня концентрація у крові вагітних нижча, ніж у невагітних, що зумовлено скороченням періоду напіввиведення і підвищенням об'єму розподілу. Усі цефалоспорины I-III покоління (вплив на плід препаратів IV покоління не досліджено) належать до категорії В, але слід зважати на індивідуальну специфіку дії кожного з них на плід, встановленої у дослідженні програми Medicaid. Так, при проведенні аналізу даних про стан 5000 новонароджених, матері яких отримували протягом I триместра вагітності цефалоспорины, виявилось, що частота розвитку аномалій не була однаковою для різних цефалоспоринів: максимальна – для цефтриаксону (6,7%) та цефаклору (5,6%) і мінімальна – для цефуроксиму (2,1%). Водночас частота спонтанного виникнення аналогічних аномалій складає 1-3%. У проспективному дослідженні з вивчення безпечності цефуроксиму у I триместрі встановили, що його застосування не призводить до збільшення частоти аномалій розвитку плода [47, 50, 67].

**Карбапенеми.** Меропенем належить до класу В, а іміпенем – до класу С у зв'язку із наявністю даних щодо його тератогенного впливу на тварин (дослідження у людей не проводились). Іміпенем може використовуватися лише за життєвими показаннями [5, 6, 43, 50].

**Монобактами.** Азтреонам належить до категорії В, діє виключно на аеробні грамнегативні палички, може застосовуватися при алергії на інші b-лактамі АБ [6, 90].

**Макроліди** (еритроміцин, рокситроміцин, азитроміцин) погано проникають через плаценту і досягають низьких концентрацій у крові плода – 3; 4,3 і 2,6% відповідно від концентрації у крові матері. Рівень кларитроміцину підвищується до 6,1%. При його застосуванні не встановлено вищої частоти аномалій плода, проте виявлено вірогідно вищу частоту спонтанних абортів (14 проти 7% у групі контролю). Отримані дані стосовно високої частоти гепатитів (10%) у жінок при призначенні еритроміцину у II триместрі вагітності, а також виникнення дефектів серцево-судинної системи у плода. Проте, на думку дослідників, виявлені факти пояснюються не стільки впливом препарату, скільки інфекціями, з приводу яких він призначався. Азитроміцин у 5 разів рідше викликає небажані медикаментозні реакції з боку шлунково-кишкового тракту у порівнянні з еритроміцином. Із макролідних АБ до категорії В належать еритроміцин та азитроміцин [5, 6, 50].

**Аміноглікозиди.** Рівень аміноглікозидів у сироватці крові вагітних нижчий, ніж у невагітних за рахунок більш швидкої їхньої елімінації. Загалом 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% дітей відмічалися порушення показників аудіограми. У літературі не описано тератогенної чи ембріотоксичної дії амікацину при застосуванні його у вагітних. Ототоксична дія у вагітних характерна для високих і середньотерапевтичних доз канаміцину. Застосування тобраміцину спричиняло підвищення частоти аномалій розвитку до 3,7%, проте використання його у II і III триместрах не впливало на частоту патологій. Зважаючи на ото- і нефротоксичність аміноглікозидів, їх можна призначати тільки у виключних випадках (при життєзагрожуючих станах), при цьому надаючи перевагу гентаміцину (що є найбільш вивченим), з однократним його введенням на добу [1, 5, 6, 8].

**Фторхінолони** вагітним протипоказані. Підставою для цього слугують 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, внаслідок чого у більшості країн світу призначення фторхінолонів вагітним заборонено [50, 114].

**Тетрацикліни** вагітним також протипоказані, оскільки, проникаючи через плаценту, вони зв'язуються з кістковою тканиною і зачатками зубів плода, утворюючи хелатні сполуки з кальцієм. Це призводить до гіпоплазії емалі, пригнічення росту кісток і порушення їхньої мінералізації. При парентеральному введенні тетрациклінів у III триместрі вагітності існує високий ризик їхнього токсичного впливу на печінку з виникненням у вагітної гострої жирової дистрофії печінки, а також гострого панкреатиту [33, 50, 91, 114]. Дослідженням 341 жінки, які отримували тетрациклін у I триместрі вагітності, встановлено статистично достовірне підвищення частоти вроджених аномалій розвитку плода. Призначення доксицикліну на другому місяці гестації супроводжувалося виявленням дефектів розвитку нервової трубки, розщеплення піднебіння, множинних дефектів органів [50].

Таким чином, беручи до уваги АБ, рекомендовані для лікування усіх пневмоній без винятку, і ступінь їхньої безпеки у вагітних, можна зробити наступні висновки. Терапію у пацієнток, які належать до I групи лікування, потрібно починати з перорального призначення амоксициліну або макролід (азитроміцину). Представники фторхінолонів як активні АБ виключаються. Якщо лікування розпочато з амоксициліну та виявлено його неефективність, то слід призначити макролід (доксициклін протипоказаний), а якщо – з азитроміцину, то препаратом другого ряду може бути амоксицилін (фторхінолони III-IV покоління не призначають).

Вагітним II групи призначають перорально захищений амінопеніцилін або цефалоспорин II покоління. Альтернативну терапію фторхінолоном III-IV покоління не застосовують, але у такій ситуації можна призначити парентеральний АБ – цефалоспорин III покоління. Якщо лікування розпочато із  $\beta$ -лактамом, і він є неефективним, слід додати макролід (монотерапія фторхінолом III-IV покоління протипоказана).

У вагітних III групи лікування проводять за такими ж принципами, як і в невагітних: призначають комбіновану антибіотикотерапію з використанням парентерально захищеного амінопеніциліну або цефалоспорину II-III покоління у поєднанні з макролідом (перорально чи парентерально). Альтернативою у них залишаються лише карбапенеми (меропенем).

Вагітним IV групи, як і невагітним, слід невідкладно внутрішньовенно призначити захищений амінопеніцилін або цефалоспорин III покоління у поєднанні з макролідом. При наявності чинників ризику інфікування *P. aeruginosa* необхідно вводити внутрішньовенно антипсевдомонадний цефалоспорин III покоління у поєднанні з макролідом, а при неефективності лікування у вкрай тяжких випадках резервом залишається аміноглікозид (гентаміцин).

Особливим має бути підхід до терапії пневмоцистних пневмоній у вагітних. Лікування включає антипневмоцистні препарати, серед яких засобом вибору є

триметоприм/сульфаметоксазол (бісептол, бактрим). Сульфаніламідиди можуть проникати через плаценту у високих концентраціях у всі періоди гестації, особливо у III триместрі, досягаючи рівня 50-90% від рівня у крові матері. Рівні сироваткових сульфаніламідів у вагітних і невагітних не відрізняються. При призначенні препаратів у I триместрі можливі аномалії розвитку плода, особливо з боку серцево-судинної системи, а на пізніх строках вагітності за рахунок зв'язування альбуміну сироватки і витіснення білірубіну зі зв'язків з альбумінами можливі анемія, жовтяниця, втрата апетиту, блювання, ураження нирок, гостра гемолітична анемія. Незв'язаний білірубін проходить через плаценту, може призводити до ураження мозку плода – білірубінової енцефалопатії [33]. Із 2296 новонароджених, матері яких приймали бісептол у I триместрі, у 126 (5,5%) спостерігалися вроджені вади [23]. Триметоприм/сульфаметоксазол під час вагітності призначають за абсолютними показаннями. Незважаючи на його тератогенну дію, на сьогоднішній день – це єдиний препарат для лікування пневмоцистної пневмонії [21, 47]. Середні добові дози становлять 15-20 мг/кг для триметоприму і 75-100 мг/кг для сульфаметоксазолу, у 3-4 прийоми. Препарат призначають per os або внутрішньовенно, причому останньому надають перевагу при дихальній недостатності ( $PaO_2 < 60$  мм рт. ст.) і при ураженні шлунково-кишкового тракту (кандидозний езофагіт). Тривалість терапії – не менше 21 доби. До альтернативних препаратів терапії належать пентамідин, триметоприм/дапсон, примахін/кліндаміцин. Також рекомендоване застосування глюкокортикостероїдів, оскільки, не дивлячись на теоретичний ризик, несприятливих клінічних наслідків в результаті їх прийому не спостерігалось [39].

Пентамідин вагітним призначають з обережністю, оскільки метаболізм препарату мало вивчений. Примахін протипоказаний у I і II триместрах вагітності, оскільки чинить тератогенну дію, а у III триместрі препарат застосовують тільки за абсолютними показаннями [21].

ВІЛ-інфікованих жінок, починаючи з 14-го тижня і протягом всієї вагітності лікують зидовудином, що знижує ризик трансплацентарного зараження плода. Тератогенна та канцерогенна дії цього препарату поки що не вивчені. Побічна дія зидовудину – пригнічення кровотворення [21, 83] – потребує профілактичного призначення вагітній препаратів заліза.

Для лікування пневмонії на фоні Ку-лихоманки альтернативною тетрациклінам є макроліди [89, 92, 93]. У разі підозри на анаеробну інфекцію амоксицилін/клавуланат є альтернативною метронідазолу. Більшість грамнегативних збудників чутливі до цефалоспоринів, а аміноглікозиди можна застосовувати лише при станах, що загрожують життю. Пневмококова вакцина не рекомендується [34].

Згідно з даними зарубіжних дослідників, до схеми терапії пневмонії на фоні вітряної віспи слід включати внутрішньовенне введення ацикловіру, однак в інструкції для використання зазначається, що цей препарат не рекомендований для застосування у вагітних [14, 80, 82, 88, 100]. У ході спостереження (1984-1999 рр.) за 1246 хворими вагітними не виявлено підвищення частоти вроджених дефектів у порівнянні із загальною популяцією. Історично склалося так, що пневмонії при вітряній віспі асоційовані зі значною материнською смертністю, яка коливається від 11 до 41%. Це потребує призначення ацикловіру, а іноді й лікування в умовах палати інтенсивної терапії.

Оптимального способу лікування грибкових інфекцій у вагітних дотепер ще не знайдено. Терапію кокцидіомікозу слід проводити амфотерицином В у III триместрі вагітності або у післяпологовому періоді [31, 42, 98]. Описані випадки ембріональної токсичної дії протигрибкових препаратів із розвитком анемії, динамічного ацидозу з уремією та дихальною недостатністю [58]. Результати експериментальних досліджень свідчать, що ітраконазол та флуконазол мають ембріотоксичну та тератогенну дію [16, 58].

Отже, антибактеріальна терапія під час вагітності має суттєві особливості. Препаратами вибору можуть бути амінопеніциліни (амоксицилін), захищені амінопеніциліни (амоксицилін/клавуланова кислота), макроліди (азитроміцин), цефалоспорины II

(цефуроксим) і III (цефтриаксон) покоління, карбапенеми (меропенем). При алергічних реакціях на  $\beta$ -лактами слід використовувати азтреонам.

*Список літератури знаходиться у редакції*

стаття розміщена в [номере 9/2](#) за ноябрь 2009 года