

УДК 618.3:616.24-002-085.322-07

А.Ю. Лиманська, А.О. Огородник, Ю.В. Давидова

Ефективність діагностики і лікування пневмонії у вагітних згідно із сучасними європейськими та національними рекомендаціями

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):48-52; doi 10.15574/PP.2018.73.48

Мета роботи — визначити ефективність препарату «Азакс» («Нобель») у лікуванні пневмонії у вагітних на тлі екстрагенітальної патології.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилися 8 вагітних з негоспітальною пневмонією: 4 легкого і 4 — середнього ступеня важкості. 5 (41,6%) жінок мали вроджені вади серця, 3 (25%) — гіпертонічну хворобу I ступеня, 4 (33,3) жінки мали вади серця ревматичного походження. В усіх випадках пневмонія була асоційована з попередньо перенесеною гострою вірусною інфекцією. Вагітні, які мали легкий перебіг пневмонії, отримували препарат Азакс у якості монотерапії по 500 мг один раз на день 5 днів, а лікування вагітних з перебігом пневмонії середнього ступеня важкості проводилось комплексно (амоксцилін з клавулановою кислотою внутрішньовенно та азитроміцин (Азакс) перорально) протягом 10 днів.

Результати. За результатами лікування вагітних було визначено високу ефективність антибактеріальної терапії з використанням азитроміцину. При обстеженні стану плода за даними ультразвукового дослідження та доплерографії не спостерігалось негативного впливу антибіотикотерапії на материнський та плодовий кровообіг, також були відсутні ознаки затримки розвитку плода.

Висновки. Лікування пневмонії у вагітних повинне відповідати стандартним принципам лікування у дорослих. Високий профіль безпеки азитроміцину (Азакс, Нобель) дозволяє використовувати його в якості антибіотикотерапії пневмонії вагітних групи високого ризику.

Ключові слова: вагітність, негоспітальна пневмонія, антибіотикотерапія, азитроміцин.

Efficacy of diagnosis and treatment of pneumonia in pregnant women according to the modern European and national recommendations

A.Yu. Lymanska, A.O. Ohorodnyk, Yu.V. Davydova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective — to determine the efficacy of the drug Azaks (Nobel) in the treatment of pneumonia in pregnant women against extragenital pathology.

Material and methods. Eight pregnant women with community acquired pneumonia were under observation, out of those 4 patients with mild pneumonia and 4 with moderate course of disease. Five (41.6%) women had congenital heart defects, 3 (25%) hypertensive disease I grade, and 4 (33.3) women had heart defects of rheumatic origin. In all cases, pneumonia was associated with pre-existing acute viral infection. The pregnant women with mild pneumonia were administered Azax as monotherapy at a dose 500 mg once a day during 5 days, and the pregnant women with moderate pneumonia were administered comprehensive treatment (amoxicillin with clavulanic acid intravenously and azithromycin (Azax) orally) during 10 days.

Results. It was found high efficacy of antibiotic therapy with the use of azithromycin based on the treatment results in pregnant women. Examination the foetal status using ultrasound and Doppler echography revealed no negative effect of antibiotic therapy on maternal and foetal blood flow, as well as no signs of foetal growth retardation.

Conclusions. Treatment of pneumonia in pregnant women should comply with the standard treatment principles of adults. The high safety profile of azithromycin (Azax, Nobel) makes it possible to use it as an antibiotic therapy for pneumonia in pregnant of high-risk groups.

Key words: pregnancy, community acquired pneumonia, antibiotic therapy, azithromycin.

Эффективность диагностики и лечения пневмонии у беременных согласно современным европейским и национальным рекомендациям

А.Ю. Лиманская, А.А. Огородник, Ю.В. Давыдова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Цель работы — определить эффективность препарата «Азакс» («Нобель») в лечении пневмонии у беременных на фоне экстрагенитальной патологии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 8 беременных с негоспитальной пневмонией: 4 легкой и 4 — средней степени тяжести. 5 (41,6%) женщин имели врожденные пороки сердца, 3 (25%) — гипертоническую болезнь I степени, 4 (33,3) женщины имели пороки сердца ревматического происхождения. Во всех случаях пневмония была ассоциирована с перенесенной острой вирусной инфекцией. Беременные с легким течением пневмонии получали Азакс в качестве монотерапии по 500 мг один раз в день 5 дней, а лечение беременных с пневмонией средней степени тяжести проводилось комплексно (амоксциллин с клавулановой кислотой внутривенно и азитромицин (Азакс) перорально) в течение 10 дней.

Результаты. По результатам лечения беременных определена высокая эффективность антибактериальной терапии с использованием азитромицина. При обследовании состояния плода по данным ультразвукового исследования и доплерографии не наблюдалось негативного влияния антибиотикотерапии на материнское и плодовое кровообращение, также отсутствовали признаки задержки развития плода.

Выводы. Лечение пневмонии у беременных должно соответствовать стандартным принципам лечения у взрослых. Высокий профиль безопасности азитромицина (Азакс, Нобель) позволяет использовать его в качестве антибиотикотерапии пневмонии беременных группы высокого риска.

Ключевые слова: беременность, негоспитальная пневмония, антибиотикотерапия, азитромицин.

Вступ

Негоспітальна пневмонія (НП), незважаючи на значні успіхи у діагностиці та лікуванні, продовжує розглядатися як загрозливий життю стан. Негоспітальна пневмонія є основною причиною смерті від інфекційних хвороб та асоціюється зі значними соціальними й економічними збитками. Залишається актуальним питання удосконалення етіологічної діагностики НП та алгоритмів адекватного лікування [8,12].

Під час вагітності перебіг пневмонії будь-якої етіології має певні ускладнення, тому що зменшується вентиляційна ємність легень матері, а плід відчуває негативний вплив гіпоксемії та ацидозу. Фактори, які можуть спричинити пневмонію під час вагітності або призвести до неї, включають звичайну вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів, важкий гострий респіраторний синдром (SARS), асоційований коронавірус, мікоплазму, хламідію, *Haemophilus influenzae*, стрептокок групи А, малярію, туберкульоз, грип, дихальний синцієтичний вірус та вірус вітряної віспи [2,7].

Слід враховувати і зміни клітинного імунітету, які широко спрямовані, передусім, на захист напівчужорідного плода від відторгнення організмом матері. Ці зміни включають зменшення проліферативної відповіді лімфоцитів, особливо у другому та третьому триместрі, зменшення активності природних клітин-кілерів, зміни популяції Т-клітин зі зменшенням кількості циркулюючих Т-клітин-хелперів, зниження цитотоксичної активності лімфоцитів та продукування трофобластом речовин, які можуть блокувати визнання материнськими імунокомпетентними клітинами ембріональних антигенів гістосумісності плода [1,3].

Труднощі в діагностиці НП під час вагітності відображають складність диференціації симптомів, пов'язаних з фізіологічними змінами при гестації, від більш зловісних симптомів захворювання. Самі хворі можуть приписати симптоми пневмонії проявам вагітності і, отже, відкласти консультацію. Дискомфорт у грудній клітці також може виникнути на пізніших стадіях вагітності, можливо, через механічний вплив вагітної матки на діафрагму, що може бути важко відрізнити від інших причин дискомфорту даної локалізації.

Крім того, гормони, що переважають під час вагітності, включаючи прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини, альфа-фетопротеї-

ни та кортизол, можуть інгібувати клітинну імунну функцію. Ці зміни теоретично можуть збільшити ризик зараження, зокрема вірусними та грибковими збудниками [1,7].

Враховуючи результати зарубіжних епідеміологічних досліджень, захворюваність дорослих осіб (18 років та старше) на НП коливається в широкому діапазоні: від 1–11,6 випадку на 1000 осіб молодого та середнього віку. У США щорічно реєструють 5,6 млн хворих на НП, з яких біля 1,7 млн госпіталізують. З числа останніх безпосередньо від НП щорічно помирають понад 60 тис. осіб. Протягом року загальна кількість дорослих хворих (18 років та старше) на НП у 5 країнах Європи (Великобританія, Франція, Італія, Німеччина, Іспанія) перевищує 3 млн осіб. При НП найнижчу летальність (1–3%) реєструють в осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань. У осіб старших вікових груп та за наявності супутніх захворювань (серцево-судинне захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень, злоякісне новоутворення, алкоголізм, цукровий діабет, захворювання нирок та печінки тощо), а також за важкого перебігу НП цей показник досягає 30% [8,12].

Поширеність НП серед вагітних залишається на стабільному рівні і становить 0,78–2,7 випадку на 1000 пологів незалежно від терміну вагітності [6], але за останні 10 років спостерігається збільшення кількості важких пневмоній майже вдвічі [10]. Крім того, частота ускладнень (як легеневих, так і позалеґеневих) у вагітних значно вища: ризик розвитку бактеріємії становить 16%, емпієми плеври — 8%, потреба в штучній вентиляції легень — 20% випадків [6,10]. Пневмонія у вагітних супроводжується акушерсько-гінекологічними ускладненнями: передчасними пологами — 44%, недоношеністю плода і його гіпотрофією — у 22% і 33% випадків відповідно. Негоспітальна пневмонія є найчастішою неакушерською інфекційною причиною материнської смертності і в деяких країнах займає перше місце [5,6].

Відповідь вагітної на стимуляцію антигеном збудника полягає у виробленні IgM з подальшим виробленням IgG. Характер відповіді у новонародженого відрізняється: так, IgM виробляється як перша реакція і зберігається протягом декількох тижнів до вироблення IgG. Плід виробляє IgM у відповідь на експозицію антигена внутрішньоутробно, тому

визначення специфічної фракції IgM-антитіл у пуповинній крові використовується для виявлення вроджених інфекцій. Знижена реакція новонароджених на певні інфекції не є чітко зрозумілою, однак існують дані, що, крім фізіологічної дисглобінемії, змінюється клітинна реакція на інфекцію, фагоцити є менш активними. Крім того, недостатньо антиген-презентуючих макрофагів [9]. Усе це призводить до порушень стану плода під час внутрішньоутробного впливу інфекційного агента.

Етіологія НП пов'язана з мікрофлорою верхніх дихальних шляхів. Серед численних видів мікроорганізмів, які колонізують верхні дихальні шляхи, тільки деякі (з підвищеною вірулентністю) здатні у разі проникнення до респіраторних відділів легень зумовлювати розвиток запальної реакції навіть при мінімальних порушеннях захисних механізмів.

Залежність видового складу мікрофлори верхніх дихальних шляхів від характеру навколишнього середовища, в якому перебуває пацієнт, його віку та загального стану здоров'я дає можливість визначати етіологію НП. Слід зазначити, що нерідко у дорослих пацієнтів з НП відмічають змішану інфекцію (у 10–15% випадків). Так, наприклад, майже у половини хворих з пневмококовою етіологією захворювання одночасно знаходять серологічні ознаки активної мікоплазмової чи хламідійної інфекції. Спектр збудників НП має деякі відмінності у пацієнтів залежно від важкості перебігу захворювання, що визначає необхідне місце проведення лікування — амбулаторно чи в умовах стаціонару [4,11].

Існують деякі особливості клінічного перебігу інфекцій респіраторного тракту у вагітних. Інфекції, які порівняно легко перебігали у жінки до вагітності, мають більш важку симптоматику під час вагітності, що пов'язано із фізіологічними змінами в організмі та включенням фізіологічних механізмів імуносупресії. Частіше спочатку у вагітної виникає гостра вірусна інфекція (ГРВІ), яка проявляється ринітом, ларингітом, трахеїтом. Один з основних симптомів — кашель — з часом посилюється, а набряк слизової оболонки бронхів, що фізіологічно властиво вагітним, уповільнює відхаркування мокротиння. Пізніше, як ускладнення ГРВІ, виникає пневмонія [6,10].

Пневмонія не є протипоказанням для продовження вагітності, а на пізніх термінах вагітності питання про спосіб родорозрішення вирішується індивідуально. Усі вагітні з НП,

незалежно від терміну вагітності й епідеміологічної ситуації, потребують лікування в умовах стаціонару. Клінічний перебіг НП у вагітних найчастіше ускладнений через зниження дихальної поверхні легень, високе стояння діафрагми, яка обмежує екскурсію легень, збільшення поперекового розміру і діаметра грудної клітки, а також додаткове навантаження на серцево-судинну систему. Слід враховувати, що для контингенту вагітних існують певні обмеження у використанні медикamentозних препаратів [5,6].

Діагноз НП — абсолютне показання до призначення антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих. Антибактеріальну терапію необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, особливо у тих пацієнтів з НП, які потребують госпіталізації. Абсолютно неприйнятне зволікання з призначенням антибіотиків пацієнтам із важким перебігом захворювання через відсутність результатів бактеріоскопії і посіву мокротиння, оскільки затримка введення першої дози антибіотика понад 4 години значно підвищує ризик смерті таких хворих (рівень доказовості В) [8,12].

Із практичних міркувань розрізняють емпіричну антибіотикотерапію (якщо не визначено етіологію захворювання) й антибіотикотерапію хворих на НП із встановленою етіологією. Оскільки на даний час не існує достатньо ефективних методів етіологічної експрес-діагностики НП, у реальних умовах початкова етіотропна антибіотикотерапія майже завжди є емпіричною. Вибір антибіотика для етіотропної терапії хворих на НП здійснюється з урахуванням природної активності препаратів щодо основних збудників захворювання. Однак у кожній конкретній ситуації необхідно також враховувати поширеність і характер вторинної резистентності збудників [6,8,12].

Необхідно пам'ятати, що несвоєчасне та безсистемне призначення антибактеріальних препаратів призводить до виникнення ускладнень і резистентності до антибіотиків. Згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р., при неважких бактеріальних пневмоніях без наявності супутніх захворювань, що супроводжуються виділенням гнійного мокротиння, болем у грудній клітці, препаратами вибору можуть бути амінопеніциліни або макроліди.

За підозри на пневмонію, яка викликана внутрішньоклітинними збудниками, до отримання результатів бактеріального дослідження

(за наявності непродуктивного кашлю, виразних симптомів інтоксикації, задишки) потрібно призначати препарати з групи макролідів. За важкого перебігу пневмонії або за наявності факторів ризику (екстрагенітальні захворювання – цукровий діабет, бронхоектатична хвороба тощо) препаратами вибору є «захищені» амінопеніциліни або цефалоспорины III покоління та/або макроліди (внутрішньовенно або перорально) [6,8,10].

На сьогодні у вагітних широко використовують антибактеріальні препарати з групи макролідів. Препарат «Азакс» («Нобель») містить азитроміцин, який належить до групи азалідів і має широкий спектр антимікробної дії відносно найбільш розповсюджених збудників пневмонії. Слід зазначити, що метицилінрезистентний золотистий стафілокок, який характеризується дуже високою поширеністю набутої стійкості до макролідів, має рідкісну чутливість до азитроміцину (Азакс, Нобель). Суттєвою перевагою даного антибіотика є накопичення у вогнищі запалення діючої речовини та хороший профіль безпеки препарату при використанні у вагітних, що підтверджується реєстрацією азитроміцину у категорії В за класифікацією FDA [5,6,10].

Мета роботи – визначити ефективність препарату «Азакс» («Нобель») у лікуванні пневмонії у вагітних на тлі екстрагенітальної патології.

Дизайн дослідження

Негоспітальну пневмонію легкого ступеня важкості було діагностовано у 8 вагітних, а середнього ступеня – у 4 вагітних. Слід зазначити, що 5 (41,6%) вагітних мали вроджені вади серця, 3 (25%) – гіпертонічну хворобу I ступеня, а 4 (33,3) жінки мали вади серця ревматичного походження. В усіх випадках пневмонія була асоційована з попередньо перенесеною гострою вірусною інфекцією. Вагітні, які мали легкий перебіг пневмонії, отримували препарат Азакс у якості монотерапії по 500 мг один раз на день 5 днів, а лікування вагітних з перебігом пневмонії середнього ступеня важкості проводилось комплексно (амоксицилін з клавулановою кислотою внутрішньовенно та азитроміцин (Азакс) перорально) протягом 10 днів.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення

досліджень було отримано поінформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними міжнародних рекомендацій та національних настанов, діагноз НП є визначеним (рівень доказовості А) за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше двох клінічних ознак із нижче наведених: гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38°C; кашель з виділенням мокротиння; наявність фізикальних ознак (приглушений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації); лейкоцитоз (більше $10 \times 10^9/\text{л}$) та/або паличкоядерний зсув (більше 10%).

За відсутності або неможливості отримання рентгенологічного підтвердження наявності вогнищевої інфільтрації у легенях діагноз НП є неточним/невизначеним (рівень доказовості А). При цьому діагноз захворювання встановлюють з урахуванням даних епідеміологічного анамнезу, скарг хворої та виявлених у пацієнта відповідних фізикальних ознак.

Враховуючи вищезазначене, усі вагітні були обстежені згідно з вимогами міжнародних рекомендацій та національних настанов: фізикальне дослідження, аналіз крові загальний з визначенням формули крові, рентгенографія органів грудної порожнини з екрануванням плода.

Оцінку ефективності антибактеріальної терапії необхідно (обов'язково!) проводити через 48–72 год. від початку лікування (рекомендації міжнародних гайдлайнів). Основними критеріями ефективності в цей термін слід вважати зменшення проявів інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. За наявності позитивної динаміки наведених показників призначену антибактеріальну терапію продовжують. Якщо у пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або симптоматика прогресує, то лікування слід вважати неефективним і провести корекцію терапії. За неефективності антибактеріальної терапії необхідно додатково обстежити хворого для уточнення діагнозу або виявлення можливих ускладнень пневмонії.

За результатами лікування вагітних було визначено високу ефективність антибактеріальної терапії препаратом Азакс (табл.).

Таблиця

Ефективність антибактеріальної терапії у вагітних з пневмонією на тлі екстрагенітальної патології через 48 годин після початку лікування

Показник	Вагітні з пневмонією легкого ступеня важкості, абс.(%)	Вагітні з пневмонією середнього ступеня важкості, абс.(%)
Зменшення проявів інтоксикації	8 (100)	4 (100)
Зниження температури тіла <37,5°C	7(87,5)	2 (50%)
Відсутність ознак дихальної недостатності	8 (100)	4 (100)

В обох групах вагітних через дві доби спостерігалися зменшення проявів інтоксикації та відсутність ознак дихальної недостатності. У групі жінок із середнім ступенем важкості захворювання у 2 (50%) зберігалась гіпертермія до 38,0°C. Слід зазначити, що в обох групах жінок після закінчення курсу лікування були повністю відсутні клінічні симптоми захворювання та спостерігалось покращання якості життя. При обстеженні стану плода за даними ультразвукового дослідження та доплерографії не спостерігалось негативного впливу антибіотикотерапії на материнський та плодовий кровообіг, також були відсутні ознаки затримки розвитку плода.

Висновки

Профілактика важкої захворюваності та смертності у вагітних, хворих на пневмонію,

потребує удосконалення підготовки лікарів первинної ланки та акушерів-гінекологів, тому що раннє виявлення процесу захворювання та швидке й ефективне лікування дозволяють отримати оптимальний результат. Лікування у вагітних має відповідати стандартним принципам лікування пневмонії у дорослих. Слід враховувати, що найкращий спосіб забезпечити захист плоду — це досягнення покращення оксигенації матері.

Для проведення ефективного лікування необхідно керуватися такими настановами, які б враховували не тільки останні світові досягнення у галузі антимікробної терапії, але й регіональні особливості мікробного спектра та резистентності збудників НП.

Високий профіль безпеки азитроміцину (Азакс, Нобель) дозволяє використовувати його в якості антибіотикотерапії пневмонії вагітних групи високого ризику.

ЛІТЕРАТУРА

- Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. (2008). Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes. *Eur J Epidemiol.* 23:29—35.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. (2008). *A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk Drugs and Lactation.* 7th ed. Philadelphia (PA).
- Cornella R, Graves MD. (2010). Pneumonia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 53:329—336.
- Garcia-Vidal C et al. (2009). Aetiology of, and risk factors for, recurrent community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 15:1033—1038.
- Hewagama S, Walker SP, Stuart RL et al. (2010). 2009 H1N1 Influenza A and Pregnancy Outcomes in Victoria, Australia. *Clinical Infectious Diseases.* 50:686—690.
- Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ et al. (2009). Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California. *The New England Journal of Medicine.* 362.1:27—35.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barteett JG, Campbell GD, Dean NC (2007). Infectious diseases society of America/American Thoracic society consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 44:27—72.
- Nathwani D et al. (2008). Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J.Antimicrob.Chem.* 61:976—994.
- Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. *Congenital and Opportunistic Infections* (2007). 12.3.
- Tanaka T, Nakajima K, Murashima A et al. (2009). Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *Canadian Medical Association Journal.* 181.1—2:55—58.
- WHO Weekly Epidemiological Record, 23 March (2007). 12:82.93—104. <http://www.who.int/wer>.
- Woodhead M et al. (2011). Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections — Full version. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 17.6:1—59.

Сведения об авторах:

Лиманская Алиса Юрьевна — к.мед.н., вед. н. с. отдела акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Огородник Артем Александрович — к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 29.08.2017 г.