

**В.В. Архипов, Р.Ш. Валеев,  
А.Ш. Махмутходжаев, Л.М. Огородова,  
Е.Л. Тимошина, Р.С. Фассахов, А.Н. Цой**

# **ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

**Под редакцией**

**А.Г. Чучалина, В.И. Краснопольского, Р.С. Фассахова**

**«АТМОСФЕРА»**

**Москва**

**2002**



**КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ**

allmed.pro

**ALLMED.PRO/BOOKS**

**ББК 54.12**  
**А87**  
**УДК 616.23+616.24**

**Архипов В.В. и др.**  
**А87 Заболевания легких при беременности / Под ред.**  
**Чучалина А.Г., Краснопольского В.И., Фассахова Р.С. —**  
**М.: Издательство «Атмосфера», 2002. — 88 с.**

**ISBN 5-902123-03-8.**

Монография посвящена актуальной для практического здравоохранения проблеме терапии заболеваний легких при беременности. Подробно освещены особенности клинической фармакологии средств, применяемых в терапии заболеваний легких у беременных; детально излагаются вопросы диагностики и лечения пневмонии, туберкулеза легких и бронхиальной астмы при беременности. Отдельная глава посвящена современным подходам к диагностике и лечению внутриутробных пневмоний.

Для пульмонологов, акушеров-гинекологов, педиатров и врачей общей практики.

**ISBN 5-902123-03-8**

© Коллектив авторов, 2002 г.  
© «Издательство «Атмосфера», 2002 г.

# ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ



КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ  
alimed.pro

ALLMED.PRO/BOOKS



**АТМОСФЕРА**  
*S4trwspfrerc*

## **Авторский коллектив**

*Архипов Владимир Владимирович* — канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

*Валеев Равиль Шамиловт* — докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Казанской государственной медицинской академии

*Махмутходжаев Алишер Шавкатович* — канд. мед. наук, докторант кафедры акушерства и гинекологии Сибирского государственного медицинского университета

*Огородова Людмила Михайловна* — докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Сибирского государственного медицинского университета

*Тимошина Елена Леонтьевна* — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии Сибирского государственного медицинского университета

*Фассахов Рустэм Салахович* — докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии

*Цой Алла Николаевна* — докт. мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

# Оглавление

От авторов .....	7
Список сокращений .....	8
<b>Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у беременных .....</b>	<b>9</b>
<i>(А.Л. Цой)</i>	
Влияние ЛС на организм беременной и плод .....	10
Классификация ЛС по влиянию на плод .....	11
Критические периоды внутриутробного развития .....	12
Накопление ЛС в тканях эмбриона и плода .....	13
Влияние плаценты и органов плода на ЛС .....	14
Частные вопросы применения ЛС у беременных .....	15
<b>Пневмонии у беременных .....</b>	<b>21</b>
<i>(В.В. Архипов, А.Н. Цой)</i>	
Эпидемиология .....	21
Физиологические изменения системы органов дыхания при беременности, влияющие на течение пневмонии .....	22
Этиология пневмоний у беременных .....	22
Клиническая картина и критерии диагноза .....	23
Особые случаи пневмонии у беременных .....	24
Общие принципы лечения пневмонии у беременных .....	25
<b>Внутриутробные пневмонии .....</b>	<b>29</b>
<i>(Е.Л. Тимошина, Л.М. Огородова)</i>	
Эпидемиология внутриутробных пневмоний .....	30
Факторы риска матери .....	31
Факторы риска плода .....	32
Этиология внутриутробных пневмоний .....	33
Патогенез внутриутробных пневмоний .....	35
Клиническая картина внутриутробных пневмоний .....	36
Принципы диагностики внутриутробных пневмоний .....	41
Дифференциальная диагностика внутриутробных пневмоний .....	47
Принципы лечения внутриутробных пневмоний .....	49
Профилактика внутриутробных пневмоний .....	55
<b>Бронхиальная астма у беременных .....</b>	<b>59</b>
<i>(Р.С. Фассахов, А.Ш. Махмудходжаев)</i>	
Лечение БА у беременных .....	62
Фармакотерапия БА у беременных .....	65
Ведение родов у беременных, больных БА .....	69
Грудное вскармливание больными БА .....	70

<b>Туберкулез и беременность</b> .....	71
<i>(РЖ Валеев)</i>	
Эпидемиология.....	71
Особенности диагностики туберкулеза у беременных.....	74
Клинические особенности туберкулеза у беременных.....	75
Показания к прерыванию и сохранению беременности при туберкулезе.....	75
Лечение беременных, больных туберкулезом.....	79
Ведение родов у больных туберкулезом.....	81
Организационные вопросы.....	82
 <i>Приложение 1. Категории риска ЛС для беременных, установленные FDA (1998)</i> .....	84
 <i>Приложение 2. Категории риска для некоторых препаратов при беременности</i> .....	85



# От авторов

Ежегодно в России регистрируется до 1,5 млн. родов.

При заболеваемости пневмонией среди беременных на уровне 0,12-0,13% количество больных пневмонией беременных составляет около 1500. Если сопоставить эти цифры с данными по смертности от пневмонии на уровне 3—4%, легко подсчитать, что в России ежегодно умирают от пневмоний до 45—60 беременных женщин.

Растет заболеваемость бронхиальной астмой, составляя среди беременных 3—4%. Для России это означает, что ежегодно рожают 15-60 тысяч больных бронхиальной астмой женщин.

Эпидемия туберкулеза в России не обошла стороной и женщин детородного возраста, подвергая риску инфицирования еще не родившегося ребенка. Растет число и внутриутробных пневмоний, особенно среди беременных из высоких групп риска.

Заболевание легких у беременных при этом представляет собой особую проблему. «Беременная дышит за двоих», поэтому серьезную угрозу для плода представляет гипоксия как следствие поражения легких. Второй, не менее важной проблемой является сопоставление назначения необходимых фармакологических препаратов риска и возможного риска неблагоприятного воздействия на плод.

Настоящий труд коллектива авторов содержит систематическое изложение современных представлений о диагностических и терапевтических подходах при наиболее распространенных заболеваниях легких при беременности.

Авторы надеются, что книга окажется полезной для широкого круга пульмонологов, акушеров-гинекологов, педиатров и врачей общей практики, и будут искренне признательны за замечания и пожелания.



# Список сокращений

А	Б	— антибактериальные ЛС
АД		— артериальное давление
БА		— бронхиальная астма
ВО		- ветряная оспа
ГКС		- глюкокортикостероиды
ГЭР		- гастроэзофагеальный рефлюкс
ЖКТ		— желудочно-кишечный тракт
И	В	Л - искусственная вентиляция легких
КОС		— кислотно-основное состояние
ЛС		— лекарственное средство
НПВП		— нестероидные противовоспалительные препараты
<i>ОФV'</i>		— объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОЦК		— объем циркулирующей крови
ПГ		- простагландины
ПИФ		— прямая иммунофлюоресценция
ПСВ		— пиковая скорость выдоха
ПЦР		- полимеразная цепная реакция
РДС-синдром		- респираторный дистресс-синдром
ССС		- сердечно-сосудистая система
ЦНС		- центральная нервная система
ЕСР		- эозинофильный катионный белок



# Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у беременных

**А.Н. Цой**

В настоящее время во всем мире наблюдается снижение уровня здоровья женщин детородного возраста и увеличение возраста первородящих. Это приводит к росту использования лекарственных средств (ЛС) и полипрагмазии, поэтому с проблемой безопасности применения ЛС сталкиваются врачи любого профиля. Актуальность этой проблемы определяется во многом и тем, что ЛС могут быть небезопасными не только для организма женщины, но и оказать неоправданное вредное воздействие на плод. Это связано с тем, что ЛС могут воздействовать не только на формирование и функционирование половых органов, но и непосредственно на сам многоступенчатый процесс беременности (оплодотворение, имплантация, эмбриогенез, фетогенез).

Как правило, во всем мире ни одно ЛС не внедряется в практику без предварительной оценки его эмбриотоксичности и тератогенности, тем не менее, до 5% всех врожденных аномалий имеет связь с приемом ЛС. В настоящее время до 60-80% беременных женщин, не страдающих какими-либо хроническими заболеваниями, принимают ЛС: в I триместре беременности наиболее часто употребляют противорвотные средства, во II триместре — антигистаминные препараты и антибиотики, в III триместре — седативные и диуретические средства. В среднем каждая женщина на протяжении беременности может принимать до 4 ЛС, не считая поливитаминов и препаратов железа [1]. Вероятность применения ЛС возрастает при наличии сопутствующих хронических заболеваний. Исходя из этого определить конкретного виновника пороков развития плода зачастую не представляется возможным.

## **Влияние ЛС на организм беременной и плод**

Организм беременной женщины, плацента и плод функционируют как единая система, поэтому врач при назначении ЛС должен учитывать следующие факторы [2].

1. Ни одно ЛС (даже препараты для местного применения) не следует считать абсолютно безопасным для плода, так как плацентарный барьер пропускает большинство ЛС с молекулярной массой до 1000 Д, а в ряде случаев и более крупные молекулы за счет пиноцитоза; причем проницаемость плаценты возрастает вплоть до 32–35 нед беременности. Стрессовые ситуации, гестозы могут повышать ее проницаемость. При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное уменьшение плацентарного кровотока, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, а с другой — снижает их содержание в опекаемой крови.

2. Потенциальная польза от применения ЛС должна превышать потенциальный вред от назначения ЛС или его нежелательных воздействий (как у беременной, так и у плода).

3. Фармакодинамические эффекты ЛС у беременной и плода могут существенно различаться.

4. Некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на эмбрион и плод.

5. Изменения фармакокинетики ЛС во время беременности определяют необходимость проведения соответствующей коррекции разовой дозы, кратности и пути введения.

6. Длительность действия ЛС на плод (в том числе и нежелательных реакций) существенно больше, чем на организм беременной женщины, что связано с низкой скоростью инактивации и выведения.

• 7. На концентрацию ЛС в организме плода влияют:

а) режим дозирования ЛС — разовая доза, кратность приема, путь выведения, длительность лечения;

б) функциональное состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС), печени, почек беременной и плода, плаценты;

в) физико-химические свойства ЛС — молекулярная масса, липофильность, ионизация, связывание с белками плазмы крови, распределение;

г) метаболизм ЛС в организме плода.

Женщинам детородного возраста без надежной контрацепции не следует назначать без строгих показаний ЛС с выраженным тератогенным или эмбриотоксическим действием.

## **Классификация ЛС по влиянию на плод**

По риску развития эмбриотоксического и тератогенного действия ЛС подразделяют на следующие группы [2].

- ЛС высокой степени риска, при которых необходимо прерывание беременности:
  - о цитостатики метотрексат, циклофосфамид, винкристин, фторурацил оказывают эмбриотоксическое или тератогенное действие, нарушая обмен фолиевой кислоты, что приводит, в частности, к деформации лицевой части черепа и нарушению его окостенения;
  - о противогрибковые и противоопухолевые антибиотики (актиномицин, рубомицин);
  - о иммунодепрессанты (азатиоприн, имуран) влияют также и на половые клетки (т.е. действуют и до зачатия).

Действие указанных препаратов сохраняется до 3 мес у мужчин и до 6—12 мес — у женщин.

- ЛС значительной степени риска, применение которых в первые 3-10 нед беременности может стать причиной гибели эмбриона и/или самопроизвольного выкидыша:
  - о антибиотики (аминогликозиды, тетрациклины, рифампицин);
  - о противопротозойные препараты — производные аминохинолона (гидроксихлорохин), препараты хинина;
  - о противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин);
  - о противопаркинсонические препараты;
  - о соли лития;
  - о глюкокортикостероиды (ГКС);
  - о нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
  - о пероральные гипогликемические препараты;
  - о нейрорептики;
  - о этиловый спирт;
  - о антикоагулянты непрямого действия;



- о антигистаминные препараты (мерказолил, йодиды).
- ЛС умеренной степени риска:
  - о противомикробные сульфаниламидные препараты;
  - о метронидазол;
  - о транквилизаторы;
  - о половые гормоны (эстрогены).

Для практических целей все ЛС по степени их риска применения у беременных разделены на 5 групп (см. Приложение 1) [3].

## **Критические периоды внутриутробного развития**

Во внутриутробном развитии выделяют следующие критические периоды, отличающиеся повышенной чувствительностью к различным факторам внешней и внутренней среды.

1. Период прегимплантационного развития blastocyst (1-я неделя беременности). Для этого периода характерен максимальный риск токсического действия ЛС, проявляющегося чаще всего гибелью зародыша до установления факта беременности.

2. Стадия эмбриогенеза (обычно заканчивается к 6-й неделе беременности) - ЛС может оказать эмбриотоксическое действие. Наиболее чувствительны первые 3–6 нед после зачатия.

3. Период, непосредственно предшествующий родам, - ЛС, назначаемые роженице, могут изменить течение родов и снизить адаптацию новорожденного к новым условиям существования.

Во время беременности замедляется всасывание некоторых ЛС в желудке, имеющих низкую гидрофильность. В то же время всасываемость других ЛС может повышаться в результате увеличения времени их пребывания в кишечнике из-за снижения его моторики. Скорость абсорбции ЛС при внутримышечном введении в верхнюю часть бедра снижена из-за ухудшения кровоснабжения этой области. Индивидуальные различия в абсорбции ЛС у беременных зависят от срока беременности, состояния ССС, ЖКТ и физико-химических свойств ЛС. Во время беременности вследствие увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК), клубочковой фильтрации, активности печеночных ферментов могут измениться объем распределения ЛС, интенсивность их метаболизма и элиминации. Увеличение объема внеклеточной жид-

кости, ОЦК, почечного кровотока и клубочковой фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводят к снижению концентрации некоторых ЛС в крови беременных женщин по сравнению с небеременными. Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15-й недели беременности до 2 нед после родов) отмечено уменьшение связывания ЛС с белками плазмы, прежде всего с альбуминами, что обусловлено снижением их количества, конкуренцией за связывание с белками между ЛС и ненасыщенными жирными кислотами, концентрация которых во время беременности значительно возрастает. Снижение степени связывания с белками приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС значительно повышается. Во время беременности изменяется активность многих печеночных ферментов, участвующих в метаболизме ЛС: в частности, снижается активность метилтрансферазы и глюкуро-нилтрансферазы, следствием чего считают, например, увеличение периода полувыведения ( $T^{1/2}$ ) кофеина, который в I триместре беременности равен 5,3 ч, во II триместре — 12 ч, а в III триместре — 18 ч. На интенсивность печеночного метаболизма влияет также увеличение соотношения величины сердечного выброса и печеночного кровотока. У беременных увеличена скорость клубочковой фильтрации и возрастает реабсорбция в почечных канальцах. Для многих веществ эти изменения происходят не одновременно и не однонаправленно, например выделение глюкозы при беременности увеличивается, а экскреция натрия снижается. Патологически протекающая беременность вносит дополнительные изменения в фармакокинетику ЛС [4].

## **Накопление ЛС в тканях эмбриона и плода**

Рассматриваемые накопления зависят от их физико-химических свойств: гидрофильные ЛС имеют больший объем распределения, а липофильные ЛС кумулируются в основном в последний триместр беременности. Ткани плода из-за низкой концентрации белков плазмы обладают меньшей способностью связывать ЛС, чем ткани беременной и новорожденного. Кроме того, снижение белоксвязывающей способности плазмы беременной (конкурентные отношения с эндогенными субстратами — гормонами, свободными жирными кислотами) мо-

жет оказывать значительное влияние на распределение ЛС в системе беременная-плод. Это приводит к увеличению содержания свободных фракций ЛС и повышает риск поражения плода, усугубляемый особенностями его кровообращения. После прохождения через плаценту ЛС попадают в пупочную вену плода, большая часть крови из которой (60-80%) проходит в печень через воротную вену, а около 20-40% попадает через шунт (венозный проток) в нижнюю полую вену и достигает сердца и головной мозг, минуя печень. Активность ферментов, участвующих в микросомальном окислении, регистрируют у плода уже в конце I триместра беременности, однако она ниже, чем у взрослых; активность цитохрома P450 приближается к уровню взрослого лишь к 14-25-й неделям беременности. Органы биотрансформации ксенобиотиков у плода (в порядке убывания значимости): надпочечники, печень, поджелудочная железа, половые железы. В процессе метаболизма некоторые ЛС окисляются до эпоксидов, обуславливающих в большинстве случаев тератогенное действие ЛС. Концентрация цитохрома P450 в надпочечниках плода выше, чем в печени. Разные изоэнзимы цитохрома P450 приобретают функциональную активность не одновременно, что считают причиной различающейся окислительной способности в отношении различных ксенобиотиков, относящихся иногда к одной группе веществ. Например, теофиллин подвергается метаболическим превращениям раньше и быстрее, чем кофеин. Обнаружена уникальная способность тканей печени плода метилировать теофиллин, превращая его в кофеин. Другие ферменты и ферментативные процессы у плода отстают в функциональной активности. Превалирование в пренатальном периоде сульфатной конъюгации может быть следствием гормональных влияний во время беременности. Метаболизм ЛС путем связывания с глюкуроновой кислотой ограничен, ее дефицит частично компенсирует конъюгация с серной кислотой [4].

## **Влияние плаценты и органов плода на ЛС**

Окислительная способность плаценты и активность дегидрогеназ (алкогольдегидрогеназы) выражена слабо и меняется в зависимости от срока беременности. Главным экскреторным органом для большинства продуктов обмена плода и ЛС является плацента. При этом раство-

римость ЛС в жирах является важным фактором, определяющим транспорт веществ через плаценту.

Второй по значимости экскреторный орган у плода - почки. К концу беременности скорость мочеобразования составляет 15—20 мл/ч и моча содержит в 2—5 раз больше мочевины, креатинина, мочевой кислоты, чем амниотическая жидкость. Экскреция ЛС почками плода зависит от развития процессов реабсорбции и секреции в канальцах почек.

Из амниотической жидкости ЛС могут попасть в ЖКТ плода и реабсорбироваться в кишечнике. Количество повторно поступившего ЛС зависит от объема поглощаемой амниотической жидкости (достигающего в конце беременности 5-7 мл/ч) и скорости созревания глюкуроилтрансферазной системы. Поэтому некоторые ЛС могут рециркулировать, что удлиняет время их воздействия. Кожа плода проницаема для воды и может адсорбировать и экскретировать водорастворимые лекарства.

Происходящие во время беременности в организме женщины гормональные и метаболические сдвиги модифицируют действие ЛС, прежде всего за счет изменения их фармакокинетики.

Вопрос о чувствительности рецепторов организма плода к ЛС изучен недостаточно. Существует мнение, что уже на самых ранних стадиях развития плода появляются рецепторы, чувствительные к действию ЛС.

Выраженность действия ЛС на плод определяется скоростью трансплацентарного движения ЛС, сроком беременности, особенностями метаболизма в организме беременной, плода и в плаценте. Созревание рецепторов в органах плода происходит на разных сроках внутриутробного развития. Так, доказано, что уже на 12-24-й неделе у плода функционируют Р-адренорецепторы, тогда как а-адренорецепторы еще неактивны [2].

## **Частные вопросы применения ЛС у беременных**

**Противомикробные средства.** У плода повышен риск развития токсического действия антибиотиков.

Большие дозы **тетрациклина** (особенно при парентеральном введении) на поздних сроках беременности могут вызвать острую желтуху

дистрофию печени плода. Применение даже небольших доз тетрациклинов (концентрация в пупочных сосудах составляет 50-60% от содержания в крови беременной) в поздние сроки беременности может вызвать окрашивание в желтый цвет зубов ребенка, их гипоплазию, а также замедление развития костного скелета.

**Пенициллины** (особенно полусинтетические) и цефалоспорины также проникают через плаценту, достигая в тканях плода терапевтической концентрации, не оказывая при этом токсического действия. Способность полусинтетических пенициллинов проникать через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от степени связывания с белками плазмы. При аллергии к пенициллинам беременным обычно назначают эритромицин.

**Стрептомицин** быстро проходит через плаценту (концентрация ЛС в крови плода составляет около 50% от содержания в крови беременной) и может оказывать нейротоксическое (в том числе и ототоксическое) действие, вызвать различные нарушения в строении костей скелета.

**Гентамицин** и **канамицин** назначают только по жизненным показаниям.

Несмотря на высокую токсичность **левомицетина**, сообщения о его эмбриотоксическом действии (при концентрации в крови около 30–80% от содержания в крови беременной) отсутствуют. У новорожденных может развиваться коллапс (синдром «серого коллапса»). В последнем триместре беременности не следует назначать **сульфаниламиды** (особенно препараты длительного действия), так как они интенсивно связываются с белками плазмы, вытесняя билирубин, что может стать причиной желтухи. Кроме того, сульфаниламиды, а также **нитрофураны** могут стать причиной гемолитической анемии у новорожденных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. **Ко-тримоксазол** может нарушить обмен фолиевой кислоты как у матери, так и у ребенка.

**Метронидазол** и **триметоприм** не применяют в I триместре беременности из-за высокого риска эмбриотоксического действия.

На 1-3-м месяце беременности при необходимости назначают пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, линкомицин, фузидин, на 4-8-м месяце - пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидин, сульфаниламиды, ко-тримоксазол, нитрофураны, невиврамон, на последних неделях беременности - пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидин.

## Нежелательные явления при применении НПВП у беременных [3]

ЛС	Нежелательные явления	Примечания
Салицилаты	Перенашивание, слабость родовой деятельности, кровотечения у беременной и плода, нарушения дыхания у новорожденного	Можно назначать не более 3 г/сут, за 4 нед до предполагаемых родов необходимо отменить препарат
Другие НПВП	Перенашивание, слабость родовой деятельности, преждевременное закрытие боталлова протока, легочная гипертензия, кровотечения из ЖКТ и нарушение функции почек у новорожденного	Можно назначать минимально эффективные дозы, за 2-4 нед до родов отмена препарата
Хлорохин	Потеря слуха у новорожденных	Не назначают
Пенициллинамин	Поражение кожных покровов у новорожденных	Не назначают
Иммунодепрессанты	Эмбриотоксическое и тератогенное действие, внутриутробная задержка развития, инфицирование	Не назначают
<b>ГКС</b>	Расщепление неба, надпочечниковая недостаточность	Назначают в малых дозах

**Ненаркотические анальгетики.** Во время беременности при необходимости применения анальгетиков рекомендуют использовать малые дозы (кратковременно). Относительно безопасными считают парацетамол и малые дозы ацетилсалициловой кислоты. При использовании ненаркотических анальгетиков на поздних сроках беременности вследствие угнетения синтеза простагландинов возможны осложнения в виде переношенной беременности, кровотечений у плода и беременной, преждевременного закрытия боталлова протока с формированием легочной гипертензии. Последнее чаще всего вызывает активные НПВП, например индометацин и вольтарен (таблица).

**ЛС с противорвотным и (или) селативным действием.** Классические ранние симптомы, возникающие у 80% беременных, - тошнота и рвота в утренние часы. Эти симптомы обычно появляются уже на 4-й неделе беременности и исчезают (чаще всего самопроизвольно) на 12-14-й неделе. Около 20% беременных продолжают испытывать тошноту и рвоту на всем протяжении беременности. Это состояние обычно не требует лекарственной коррекции. Если же рвота приводит к выраженной дегидратации, снижению массы тела, развитию метаболического ацидоза, для беременной и плода безопаснее проведение фарма-

котерапии. После исключения органических заболеваний центральной нервной системы и ЖКТ назначают витамин В<sub>6</sub> (50-100 мг/сут), как правило в сочетании с антигистаминными ЛС - пипольфеном, дипразином (10-25 мг/сут), а также метопрокламидом (10 мг внутримышечно или 5 мг внутривенно каждые 6 ч) или быстро метаболизируемым и медленно проникающим через плаценту бромопридом. Метоклопрамид и бромоприд назначают преимущественно при неукротимой рвоте и, как правило, лишь на поздних сроках беременности.

**Нейролептики.** Аминазин, применяемый в ряде случаев для лечения токсикоза беременных, проникает через плацентарный барьер (концентрация его в крови плода составляет около 50% от уровня в крови беременной) и может оказывать гепатотоксическое действие, а также вызвать ретинопатию. В связи с этим при рвоте беременных целесообразнее применять пропазин. Резерпин может вызвать у новорожденных повышение секреции бронхиальных желез, брадикардию, заложенность носа.

**Антигипертензивные средства.** Резерпин в дозе менее 0,5 мг/сут не проникает через плаценту. Для снижения артериального давления можно также назначать метидзолу, клофелин, (i-адреноблокаторы в малых дозах. Назначение пропранолола при беременности может повысить тонус матки, снизить сердечный выброс, вызвать гипотрофию и плаценты, и плода. Препарат проходит через плаценту в неизменном виде и может привести к гипоксии плода, вызвать гипогликемию, гипербилирубинемия и брадикардию, а также снизить компенсаторную тахикардию в ответ на гипоксию. После родов у новорожденного возможно угнетение дыхания.

Введение сульфата магния (в том числе и внутримышечно) беременной перед родами может привести к снижению тонуса скелетных мышц и выраженной заторможенности новорожденного. Применение тиазидных диуретиков может стать причиной тромбоцитопении и нарушений электролитного баланса.

Из-за возможного спазма сосудов плаценты беременным не рекомендуют назначать препараты, содержащие эрготамин.

**Гормональные препараты.** У девочек, родившихся у беременных, которые на 8—17-й неделе беременности принимали диэтилстильбэстерол, повышается риск развития аденокарциномы влагалища, а также

анатомических и функциональных дефектов женских половых органов: поперечных складок на шейке матки, Т-образной матки, гипоплазии матки, дисфункции яичников. Эстрогены и прогестины не следует применять в первые 4 мес беременности из-за риска нарушения развития сердца и конечностей и возможности развития псевдогермафродитизма у мальчиков. Тератогенное действие гормональных контрацептивов описано как синдром VACTERL (вертебральные, анальные, кардиальные, трахеальные, эзофагеальные, ренальные аномалии и аномальное формирование конечностей).

Тератогенное действие адренокортикотропного гормона проявляется в расщеплении твердого неба, ГКС — в развитии катаракты, гипоплазии надпочечников. Однако риск нежелательного воздействия ГКС на плод несравнимо меньше пользы для беременной при тяжелых формах системных заболеваний соединительной ткани или бронхиальной астмы (БА).

**Препараты для наркоза, наркотические анальгетики, снотворные средства.** Эфир, хлороформ, закись азота, проникая через плаценту, могут вызвать угнетение дыхательного центра у плода, в связи с чем их не рекомендуют использовать для обезболивания родов, при кесаревом сечении.

Морфин, барбитураты также быстро проходят через плацентарный барьер, угнетают дыхательный центр плода (концентрация их в ЦНС у плода выше, чем у беременной). При злоупотреблении беременной этими препаратами они могут вызвать синдром отмены у новорожденного.

При бессоннице беременным можно назначить транквилизаторы, однако в последние недели беременности их необходимо отменять, так как они могут вызывать угнетение дыхания у новорожденных.

**Тиреостатические средства.** Прием препаратов данной группы, особенно с 4-го месяца беременности, когда начинает функционировать собственная щитовидная железа, может привести к развитию врожденного гипотиреозидизма.

**Антикоагулянты.** Гепарин не проникает через плаценту и при необходимости может использоваться у беременных. Непрямые антикоагулянты проходят через плаценту в неизменном виде и могут вызвать кровоизлияния у плода даже при отсутствии проявлений геморрагического синдрома у беременной. В I триместре беременности не-

прямые антикоагулянты оказывают и эмбриотоксическое, и тератогенное действие (гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катаракта, аномалии развития костей).

**Витамины.** Гипо- и гипервитаминозы могут привести к нарушению развития плода. Недостаток витамина В<sup>2</sup> вызывает аномалии развития конечностей, расщепление твердого неба, витамина А — расщепление твердого неба и анэнцефалию (в то же время прием больших доз витамина А оказывает тератогенное действие), фолиевой кислоты - пороки развития ССС, органов зрения (микро- и анофтальмия, катаракта), витамина С (так же, как и его избыток) - прерывание беременности, кроме того гиповитаминоз С у беременных обуславливает резкое повышение проницаемости капилляров, ухудшает тканевое дыхание. Гиповитаминоз Е приводит к нарушению развития эмбриона и часто к его гибели. У родившихся детей наблюдают аномалии мозга, глаз и скелетных костей.

**Противосудорожные средства.** Дифенин в 10% случаев вызывает задержку внутриутробного развития, различные нарушения строения лицевого черепа (короткий седловидный нос), аномалии сердца и половых органов, конечных фаланг пальцев (отсутствие ногтей). При беременности предпочтение отдают более безопасным препаратам (барбитураты и бензодиазепины). Последние в ряде случаев вызывают у новорожденных коагулопатию, для профилактики которых рекомендуют назначение витамина К.

**Гипогликемические препараты.** При необходимости назначения беременным препаратов этой группы предпочтение отдают инсулину. Производные сульфонилмочевины более безопасны, чем бигуаниды. Однако во избежание развития гипогликемии у новорожденного их прием следует прекратить за 4 дня до предполагаемых родов.

## **Список литературы**

1. Clinical Pharmacology in Pregnancy. Fundamentals and Rational Pharmacotherapy I Ed. by Kuemmerle P., Brandel K., L., 1984.
2. *Грэхам-Смит Д.Г., Андерсон Дж.К.* Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. М.: Медицина, 2000.
3. Drug Evaluations. American Medical Association. Chicago, 1993.
4. *Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Л.* Клиническая фармакология. М.: Медицина, 1991. В 2-х т.

# Пневмонии у беременных

**В.В. Архипов, А.Н. Цой**

Под пневмонией принято понимать острое инфекционное заболевание, протекающее с образованием воспалительного экссудата в паренхиме легкого и очага затемнения при рентгенографии, которое ранее отсутствовало (при этом нет других известных причин возникновения затемнения при рентгенологическом исследовании легких) [1].

## Эпидемиология

Пневмония — одна из самых распространенных болезней индустриального общества. В последние годы в России сохраняется тенденция дальнейшего роста заболеваемости пневмонией, прежде всего тяжелыми формами этого заболевания (у больных с алкоголизмом, сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией, гепатитами). Во многом бесконтрольное назначение антибактериальных ЛС и их свободный отпуск в аптечной сети приводит к росту антибиотикорезистентности возбудителей пневмонии. С другой стороны, уровень заболеваемости пневмонией зависит от степени социальной защищенности населения, от того, насколько качественную медицинскую помощь получают пациенты с хроническими заболеваниями, частым осложнением которых является инфекция нижних дыхательных путей. Все эти факты заставляют охарактеризовать пневмонию как одну из самых актуальных проблем отечественной медицины.

Беременность не увеличивает риск заболевания пневмонией. Заболеваемость пневмонией среди беременных в США составляет 0,12—0,13% [2], увеличивая риск смертности матери и плода, а также преждевременных родов. До появления антибактериальных лекарственных средств (АБ) смертность от пневмонии составляла у беременных около 30%, а частота преждевременных родов превышала 70%. В настоящее время смертность от пневмонии снижается и оценивается примерно в 3—4% [2]. Одной из главных причин снижения смерт-

ности — применение АБ широкого спектра. Тем не менее, пневмония остается одной из самых важных причин неакушерской материнской смертности.

Тяжелые сопутствующие заболевания отмечены у 44% беременных с пневмонией. Большинство случаев пневмонии (92%) приходится на II и III триместры беременности [2].

## **Физиологические изменения системы органов дыхания при беременности, влияющие на течение пневмонии**

Беременность приводит к увеличению легочной вентиляции примерно на 40% за счет увеличения потребности в кислороде (на 15—20%), увеличения образования  $\text{CO}_2$  и повышения чувствительности дыхательного центра к  $\text{CO}_2$  под воздействием прогестерона. При этом дыхательный объем возрастает в среднем с 500 до 700 мл. Уже начиная с I триместра беременности развивается хронический компенсированный респираторный алкалоз. В III триместре беременности за счет высокого стояния диафрагмы происходит углубление реберно-диафрагмальных синусов. Вследствие этих процессов у 50% женщин развивается одышка, а при возникновении пневмонии резко увеличивается риск развития гипоксии, возрастает необходимость проведения искусственной вентиляции легких (до 20% случаев) [3].

## **Этиология пневмонии у беременных**

Пневмония является полиэтиологическим заболеванием. Наиболее часто в качестве возбудителя выступает *S. pneumoniae*, на долю которого на протяжении последнего десятилетия почти во всех странах приходится до 30—35% всех случаев заболевания, за исключением больных с тяжелым течением пневмонии и больных с нозокомиальной пневмонией [4]. При тяжелом течении пневмонии и у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями увеличивается удельный вес таких возбудителей, как *H. influenzae*, *S. aureus* и грамотрицательных (Гр(—)) микроорганизмов (МО). Этиология пневмонии у беременных, представленная ниже, в целом практически не отличается от этиологии этого заболевания у взрослого населения [4]:

Нетяжелое течение	M. pneumoniae, C. pneumoniae, S. pneumoniae, H. influenzae
Тяжелое течение	S. pneumoniae, атипичные МО, H. influenzae, Гр(-) МО
Тяжелые сопутствующие заболевания	S. pneumoniae, Гр(–) МО, S. aureus

В 26-50% пневмоний при беременности возбудителем выступает S. pneumoniae, на *долю* атипичных возбудителей и Mycoplasma pneumoniae приходится около 10% всех случаев пневмонии у беременных. Примерно 2–15% пневмоний у беременных — вирусной этиологии. S. aureus и K. pneumoniae — причина 5% случаев пневмоний, главным образом у больных с диабетом, бронхоэктазами, болезнями почек [4].

## **Клиническая картина и критерии диагноза**

Наиболее типичные симптомы пневмонии — лихорадка, озноб, продуктивный кашель, одышка и тахипноэ, физикальные признаки заболевания — влажные хрипы и/или шум трения плевры, бронхиальное дыхание.

К обязательным дополнительным методам исследования больных пневмонией относят [5]:

- рентгенологическое исследование в двух проекциях, которое должно проводиться всем больным с подозрением на пневмонию;
- микроскопическое исследование мокроты, окрашенной по Граму, и микробиологическое культуральное исследование (мокроты, плеврального выпота, крови). У 50% женщин с пневмококковой пневмонией и 20% женщин с пневмонией, вызванной другими бактериальными возбудителями, выявляют бактериемию, что увеличивает диагностическую ценность исследования гемокультуры [2];
- клинический анализ крови (для пневмонии характерен лейкоцитоз со сдвигом к незрелым формам).

К основным критериям диагноза пневмонии относят [5, 6]:

- появление на рентгенограммах больного новой инфильтрации (или прогрессирование уже имевшейся);
- наличие клинических симптомов (всех или нескольких):

© лихорадка;

- о лейкоцитоз;
- о отделение гнойной мокроты;
- о наличие в мокроте, окрашенной по Граму, более 25 нейтрофилов и менее 10 эпителиоцитов в поле зрения (при микроскопии с малым увеличением);
- выявление этиологически значимого возбудителя при культуральном исследовании.

Риск осложнений и материнской смерти возрастает у курящих женщин, а также при наличии у больной муковисцидоза.

Частота осложнений пневмонии и уровень материнской и перинатальной смертности приведены ниже:

Усложнения	Риск осложнений в % к общему числу больных
Материнская смертность	3—4
Перинатальная смертность	3—12
Бактериemia у матери	16
Эмпиема плевры	8
Фибрилляция предсердий	4
Необходимость проведения искусственной вентиляции легких	20
Преждевременные роды	44
Рождение недоношенных	36

Тяжелому течению пневмонии у беременных способствует применение кокаина, алкоголизм и наличие ВИЧ-инфекции [7].

## **Особые случаи пневмонии у беременных**

**Пневмония на фоне ветряной оспы.** Устойчивый иммунитет развивается только у 80—90% перенесших ветряную оспу (ВО). Если это заболевание возникает во взрослом возрасте, то его течение в 10% случаев сопровождается появлением пневмонии, смертность при которой может достигать 10%. Беременность существенно увеличивает риск смертности при пневмонии на фоне ВО — у беременных, не получавших ацикловира, вероятность летального исхода повышается до 35—40%.

Пневмония на фоне ВО наиболее часто сопровождается кашлем, лихорадкой, одышкой и плевральными болями. Появление этих



симптомов на 3-5-й день от начала болезни свидетельствует о развитии пневмонии.

Лечение пневмонии на фоне ВО заключается в применении внутривенных инъекций ацикловира в дозе 5-10 мг/кг трижды в сутки. При появлении симптомов ВО для профилактики пневмонии ацикловир назначают всем больным перорально по 800 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней. Беременным, контактировавшим с больными ВО, показана пассивная иммунизация иммуноглобулином (VZIG по 125 ед./10 кг внутримышечно) [4].

**Пневмония на фоне гриппа.** У беременных риск пневмоний, вызванных вирусом гриппа, выше, чем в целом по популяции. Во время пандемии гриппа 1918—1919 годов материнская смертность приближалась к 50%. При пневмониях, вызванных вирусами гриппа, чаще развивается тяжелая дыхательная недостаточность, требующая применения ИВЛ.

Для профилактики гриппа и уменьшения выраженности симптомов используют:

- © амантадин — эффективность при профилактическом применении 70—90%. Это ЛС приводит к уменьшению выраженности симптомов при назначении в первые 48 ч от начала заболевания. Назначается по 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней;
- © римантадин - назначается по 100 мг два раза в день в течение 7 дней;
- о ингибиторы нейраминидазы — заманавир (ингаляции 2 раза в день — 5 сут) и оселтавир (по 75 мг 2 раза в день). Безопасность этих препаратов для беременных изучена недостаточно.

Вакцинация от гриппа рекомендуется для всех беременных женщин после I триместра [3].

## **Общие принципы лечения пневмонии у беременных**

Все беременные с пневмонией должны наблюдаться в стационаре. Большинству заболевших необходимо регулярно проводить контроль газового состава крови. К другим важным требованиям относятся ограничение лучевой нагрузки и мониторинг состояния плода.

Для этой группы больных актуально ограничение медикаментозных назначений.

**Антибактериальная терапия.** Большинство АБ активно проникают через плаценту (рисунок), поэтому риск, связанный с возможными эмбриотоксическими эффектами, характерен практически для всех препаратов этой группы [8].

С другой стороны, токсическое действие АБ реализуется в различные периоды беременности по-разному. В период имплантации яйцеклетки токсические эффекты ЛС реализуются по принципу «все или ничего», т.е. их повреждающее действие либо приводит к гибели эмбриона в первые 3 нед, либо в последующем все повреждения подвергаются полной репарации.

В период раннего органогенеза (3-8 нед беременности) наибольшую опасность представляет применение тетрациклина, противотуберкулезных ЛС (применение изониазида может привести к тетраплегии у новорожденных) и (возможно) фторхинолонов. В фетальном периоде высокий риск повреждения плода и развития врожденной патологии ассоциируется с применением изониазида (онкогенное действие), тетрациклина (разрушение эмали зубов), сульфаниламидов (катаракта) и аминогликозидов.

Токсические эффекты антибактериальных ЛС перечислены ниже:

Сроки беременности	Препараты, обладающие повреждающим действием на плод
Ранние сроки беременности (аборт, тератогенное действие)	Стрептомицин Сульфонамиды Тетрациклин Рифампицин
Влияние на эмбриогенез	Тетрациклин (деформация костей, зубов) Стрептомицин (ототоксичность) Аминогликозиды (нефротоксичность) Левомецетин (анемия)
Поздние сроки беременности, лактация	Сульфонамиды (ядерная желтуха, гемолиз) Левомецетин (анемия) Тетрациклин (деформация костей, зубов) Аминогликозиды (ототоксичность)

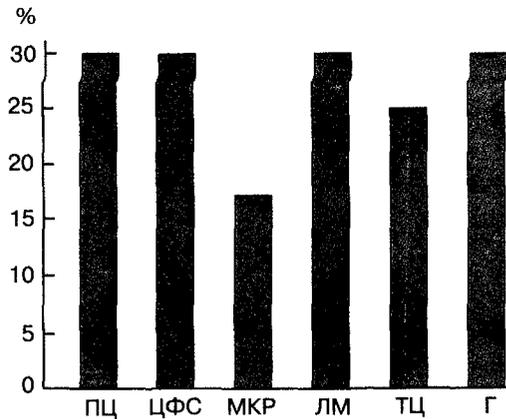
Наконец, часть нежелательных эффектов (гемолитическая желтуха, ототоксичность, анемия) возникают при применении АБ в поздние сроки беременности и незадолго до родов. ЛС, вызывающие эти эффекты (аминогликозиды, левомецетин и сульфаниламиды), нельзя применять и в период грудного вскармливания [9].

В соответствии с классификацией ЛС по степени риска применения у беременных (см. Приложение 1), зарегистрированные в России антибиотики относятся к следующим группам [9]:

Антибактериальные ЛС	Категория риска
Р-лактамы «Защищенные» пенициллины Эритромицин и азитромицин Клиндамицин Метронидазол (кроме I триместра) Занамивир	B
Кларитромицин Фторхинолоны Триметоприм/сульфаметоксазол Амантадин, римантадин, оселтамивир Изониазид, рифампицин	C
Доксициклин, аминогликозиды, сульфонамиды	D

Таким образом, следует сделать вывод о том, что препаратами выбора при лечении пневмонии у беременных являются [3, 4, 8]:

- Г** при нетяжелых бактериальных пневмониях (наличие гнойной мокроты, болей в грудной клетке) - пенициллины (амоксициллин);
- о** при атипичных пневмониях (непродуктивный кашель, преобладание в клинике симптомов интоксикации и одышки) - макролиды (в первую очередь, спирамицин, для которого накоплен большой опыт безопасного применения при беременности);
- о** при пневмониях тяжелого течения или при наличии факторов риска (алкоголизм, сахарный диабет, муковисцидоз, бронхоэктазы) - «защищенные» пенициллины или цефалоспорины III поколения.



Прохождение антибактериальных ЛС через плаценту. ПЦ — пенициллин; ЦФС — цефалоспорины; МКР — макролиды; ЛМ — линкомицин; ТЦ — тетрациклин; Г — гентамицин.

## Список литературы

1. Pneumoniae. European Respiratory Monograph / Ed. by Torres A., Woodhead M. L., 1997. P. 262.
2. Ramsey P.S., Ramin K.D. Pneumonia in pregnancy // Obstet. Gynaecol. Clin. 2001. V. 28. № 3. P. 49.
3. Wei S.C., Norwood J. Diagnosis and management of respiratory tract infections for the primary care physician // Obstetrics and Gynecology Clinics. 2001. V. 28. № 2. P. 154-168.
4. Lim W.S., Macfarlane J. T., Colthorpe C.L. Pneumonia and pregnancy // Thorax. 2001. V. 56. № 5. P. 398-405.
5. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Practice guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults. Guidelines from the infectious diseases of America // Clin. Infect Diseases. 2000. V. 31. P. 347-82.
6. Guidelines for management of adult with community-acquired pneumonia. Official statement of ATS // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 1730-1754.
7. Bone R. C. Pulmonary & Critical Care Medicine. N.Y.: Mosby-Year Book, 1998.
8. Антибактериальная терапия: Практическое руководство / Под ред. Стречунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М., 2000.
9. Drug Evaluations. American Medical Association. Chicago, 1993.



# Внутриутробные пневмонии

Е.Л. Тимошина, Л.М. Огородова

Внутриутробная пневмония (или врожденная пневмония) - термин, используемый для обозначения воспаления в легких, развившегося у плода еще до рождения. В связи с этой особенностью внутриутробная пневмония должна рассматриваться как проявление общего внутриутробного инфекционного процесса, при котором поражение легких является основной формой заболевания или частью генерализованного инфекционного процесса.

Развитие того или иного варианта течения внутриутробного инфекционного процесса зависит от большого числа действующих факторов. Основными из них считают время и путь инфицирования плода, а также особенности возбудителя инфекционного заболевания.

Классическим путем внутриутробного инфицирования считается трансплацентарное гематогенное проникновение возбудителя. Этот вариант может быть реализован при наличии генерализованного инфекционного процесса или при бессимптомной бактериемии у беременной женщины. При гематогенном пути инфицирования у плода также развивается бактериемия, которая может иметь различные проявления: формировать локальные инфекционные процессы, вызывать генерализованное инфекционное заболевание, протекать бессимптомно. Локальные инфекционные процессы при трансплацентарном гематогенном инфицировании в большинстве случаев проявляются в виде поражений печени и головного мозга плода, что связано с особенностями кровоснабжения в системе «мать—плод». При генерализованном течении инфекционного процесса поражение легких сочетается с поражением других органов и не всегда обозначается как внутриутробная пневмония. Однако не все генерализованные трансплацентарные инфекции сопровождаются поражением легких, в связи с чем термин «врожденная трансплацентарная пневмония» может быть использован для обозначения поражения легких при внутриутробной гематогенной инфекции.

Основное значение в развитии внутриутробной пневмонии имеет проникновение возбудителя в организм плода путем аспирации инфицированных околоплодных вод или секрета родовых путей в антенатальном или интранатальном периоде. Необходимым условием реализации этого пути инфицирования является наличие у беременной женщины урогенитальных заболеваний инфекционно-воспалительного характера, хориоамнионита, длительного безводного периода.

Таким образом, в зависимости от времени и пути инфицирования внутриутробные пневмонии можно разделить на следующие варианты:

- врожденные трансплацентарные пневмонии (путь передачи через плаценту);
- внутриутробные антенатальные пневмонии (путь передачи через околоплодные воды);
- интранатальные пневмонии (инфицирование плода при прохождении по родовым путям).

## **Эпидемиология внутриутробных пневмоний**

Источником инфекции при внутриутробных пневмониях всегда является мать. Внутриутробное инфицирование происходит примерно у 10% беременных, но в большинстве случаев не приводит к развитию инфекционного заболевания плода. Частота клинической манифестации инфекции у плода и новорожденного ребенка зависит от свойств микроорганизма, путей и сроков передачи возбудителя и составляет в среднем около 10% всех случаев внутриутробного инфицирования, варьируя от 5 до 50%. Частота пневмоний среди всех форм внутриутробных инфекций окончательно не установлена и колеблется в пределах от 11 до 38%, составляя в среднем 24%.

Значительную роль в распространенности внутриутробных пневмоний играют факторы риска, приводящие к наличию инфекционного агента в организме беременной женщины и передаче его плоду в антенатальном или интранатальном периоде. Традиционно факторы риска развития внутриутробных инфекций, в том числе пневмоний, подразделяют на две группы: факторы риска матери и факторы риска плода.



КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ  
aimed.pro

[ALLMED.PRO/BOOKS](http://ALLMED.PRO/BOOKS)

## Факторы риска матери

*Социально-экономические факторы.* Низкий социально-экономический уровень жизни способствует снижению иммунологической резистентности беременной женщины, что приводит к развитию очагов хронической персистирующей инфекции, в том числе в урогенитальной области, и далее — к инфицированию околоплодных вод. Кроме того, беременные женщины с низким уровнем жизни поздно обращаются в женскую консультацию либо вообще не посещают ее, в связи с чем инфекционные заболевания у них не диагностируются, соответственно и не проводится их лечение.

*Инфекционные заболевания беременной женщины.* Особое значение имеют инфекционные заболевания, развившиеся в конце беременности или в интранатальном периоде. В таких случаях риск инфицирования плода очень высок, особенно за счет инфицирования околоплодных вод, их аспирации и развития внутриутробной пневмонии.

*Длительный безводный промежуток и хориоамнионит.* Дородовое излитие околоплодных вод вследствие преждевременного разрыва оболочек околоплодного пузыря происходит примерно в 10% всех беременностей. В течение времени, прошедшего от разрыва оболочек до начала родовой деятельности (безводный промежуток), возможно проникновение микроорганизмов из мочепоолового тракта и промежности в родовые пути и развитие хориоамнионита. Чем продолжительнее безводный промежуток, тем выше вероятность инфицирования восходящим путем. В связи с этим наибольшую опасность преждевременный разрыв оболочек представляет при недоношенной беременности. В таких случаях самостоятельная родовая деятельность как правило не развивается, а родостимуляция проводится по сумме показаний, одним из которых являются явные признаки инфекции у матери. В связи с тем что у недоношенных новорожденных велика вероятность развития респираторного дистресс-синдрома (РДС), представляющего даже большую, чем инфекция, угрозу для жизни ребенка, оставшееся до родов время необходимо использовать для ускоренного созревания легочной ткани плода. Следует учитывать, что более 50% всех преждевременных разрывов оболочек околоплодного пузыря происходит именно при недоношенной беременности.

*Повторные влагалищные исследования.* Частое проведение влагалищного исследования приводит к распространению микроорганизмов из нижележащих отделов полового тракта и повышает риск интранатального инфицирования.

*Внутриматочные противозачаточные средства.* Использование внутриматочных контрацептивов способствует развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, особенно в первые 2 года после их введения. В то же время применение внутриматочных противозачаточных средств не всегда достигает поставленной цели, а вероятность наступления беременности на фоне их использования максимально высока также в первые 2 года после введения. Несмотря на то что этот фактор риска не является ведущим, значимость его в России по сравнению с другими странами выше в связи с недостаточной популярностью пероральных противозачаточных средств.

## **Факторы риска плода**

*Низкая масса тела при рождении.* Этот фактор считается наиболее важным, так как низкая масса тела плода есть проявление действия многих других факторов риска. Основным действующим звеном развития инфекции (пневмонии) у маловесных детей является низкая компетентность иммунной системы. В свою очередь, низкая масса тела может быть вызвана множеством причин: недоношенностью или многоплодной беременностью, *внутриутробной гипотрофией и гипоксией.*

Все эти состояния сами по себе часто сопровождаются инфицированием околоплодных вод и легких плода, что на фоне сниженной активности иммунной системы приводит к реализации инфекционного процесса. При этом чем ниже масса плода, тем больше выражена его незрелость, в том числе иммунной системы, тем больше действует дополнительных факторов риска (глубина недоношенности и внутриутробной гипоксии, длительность безводного периода, наличие РДС и пр.) и тем выше риск инфицирования легких и манифестации инфекционного процесса.

*Многоплодная беременность.* Этот фактор риска можно рассматривать как действующий и со стороны матери, и со стороны плода. Известно, что при многоплодной беременности чаще, чем при одноплодной, случаются преждевременные роды и инфицирование около-

плодных вод, а взаимоотношения между плодами по принципу «донор—реципиент» приводит к изменению иммунологической реактивности у обоих плодов, что предрасполагает к реализации инфекции.

*Врожденные аномалии легких и РДС.* Любая патология легочной системы повышает восприимчивость легочной ткани к инфекционным агентам за счет недоразвития легочных структур. Кроме того, при неинфекционном поражении легких нарушается газообмен, что вызывает гипоксию и метаболический ацидоз, которые, в свою очередь, нарушают функции многих других органов и систем организма, в том числе иммунной защиты и уже пораженных легких плода.

*Внутриутробная гипоксия плода.* Это универсальный фактор риска для большинства заболеваний неонатального периода. Для развития внутриутробной пневмонии важное значение имеет ряд патологических механизмов, связанных с кислородной недостаточностью. Так, на фоне гипоксии развивается метаболический ацидоз, который оказывает повреждающее действие на легочную ткань и приводит к угнетению иммунологической реактивности- новорожденного, что значительно повышает восприимчивость плода к инфекционным агентам. Кроме того, на фоне внутриутробной гипоксии у плода компенсаторно возбуждается дыхательный центр, что может привести к преждевременным дыхательным движениям и аспирации околоплодных вод, в результате чего на фоне повреждения ткани легких и сниженной иммунологической реактивности (в результате действия той же гипоксии и метаболического ацидоза) развивается обязательное инфицирование легких плода с высокой вероятностью манифестации инфекционного процесса.

## **Этиология внутриутробных пневмоний**

Пневмония — это всегда заболевание инфекционной этиологии, чаще бактериальной.

Врожденные трансплацентарные пневмонии - одно из проявлений генерализованных внутриутробных инфекций с гематогенным инфицированием. Чаще всего поражение легких встречается при вирусных инфекциях: цитомегаловирусной инфекции, респираторных вирусных инфекциях (наиболее часто вызванных аденовирусами, а также вируса-

ми гриппа и парагриппа, РС-вирусом), краснухе, герпес-инфекции 1 типа, ветряной оспе (ВО), энтеровирусных инфекциях (группы Коксаки и ЕСНО). Из бактериальных инфекций наиболее часто представлены листериоз, микоплазмоз, из паразитарных — токсоплазмоз.

В формировании внутриутробных антенатальных пневмоний при восходящем инфицировании в качестве возбудителей наиболее часто выступают стрептококки групп В и D, зеленящие стрептококки, кишечная палочка и другие энтеробактерии, гемофильная палочка и др., а также *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*.

Интранатальные пневмонии при контаминационном инфицировании в родах вызываются *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, некоторыми вирусами (вирус простого герпеса 2 типа, цитомегаловирус), грибами рода *Candida* и пр.

Несмотря на известный широкий спектр возбудителей, определение конкретного этиологического фактора при внутриутробной пневмонии до сих пор является большой проблемой. Одной из особенностей развития воспаления в легких у плода является возможность поливалентного инфицирования, при котором определение ведущего причинного агента не всегда возможно. В наибольшей степени это относится к вирусно-бактериальным ассоциациям, когда вирусная инфекция создает «стартовую площадку» для манифестации инфекции бактериальной, которая и определяется как этиологический фактор. Дополнительные трудности представляет трактовка полученных данных, так как микроорганизм, выделенный из верхних дыхательных путей, не всегда аналогичен тому, который вызвал поражение легких: определение истинного возбудителя пневмонии при бактериологическом исследовании материала из носоглотки не превышает 25—30%. Даже выделение микроорганизма из содержимого трахеи или бронхов не является бесспорным доказательством его этиологической роли в развитии пневмонии. Более точно этиологический фактор можно определить при наличии бактериемии, однако циркуляция возбудителя в крови при пневмонии не бывает постоянной, а при аспирационном инфицировании может отсутствовать.

Суммируя данные многих отечественных и зарубежных исследований, можно сделать следующий вывод о наиболее часто встречающихся возбудителях внутриутробных пневмоний. При гематогенном ин-

филировании наиболее часто определяется неспецифическая бактериальная микрофлора (стрептококки группы В, стафилококки и пр.), а также вирусные агенты. При антенатальном и интранатальном инфицировании в качестве этиологического фактора в последнее время наиболее часто обнаруживают генитальные микоплазмы: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* (Т-микоплазма), а также *Chlamydia trachomatis*.

## **Патогенез внутриутробных пневмоний**

Проникновение инфекционного агента в легкие плода происходит при врожденных трансплацентарных пневмониях гематогенным путем, а при антенатальных и интранатальных — бронхогенным. При реализации инфекционно-воспалительного процесса в ткани легкого — собственно пневмонии — функция газообмена в части легкого выключается. В результате можно выделить два ведущих патогенетических звена при внутриутробной пневмонии. Во-первых, формируется дыхательная недостаточность, которая приводит к развитию гипоксемии, гипоксии, гиперкапнии, метаболического ацидоза. Нарушения гомеостаза в организме новорожденного ребенка приводят к выраженной тканевой гипоксии. Однако тканевая гипоксия при внутриутробных пневмониях обусловлена не только дыхательной недостаточностью, но и значительными нарушениями гемодинамики. При инфильтративно-воспалительном процессе в легких развивается синдром легочной гипертензии, что приводит к повышению давления в малом круге кровообращения, и далее — к повышению нагрузки на правые отделы сердца. В такой ситуации происходит открытие шунтов плодового кровообращения, в частности формируется сброс крови через овальное окно по градиенту давления с последующим повышением нагрузки уже на левые отделы сердечной мышцы. Развивается энергетически-динамическая сердечная недостаточность.

Вначале может формироваться преимущественно правожелудочковый тип сердечной недостаточности с развитием застойных явлений по большому кругу кровообращения и отечного синдрома, а затем и левожелудочковая недостаточность с отеком легких, что усугубляет поражение системы дыхания. При этом чем более выражена незре-

лость (недоношенность) новорожденного ребенка и больше площадь поражения легких, тем больше выражены эти изменения и тем быстрее развиваются нарушения гомеостаза и формирование тотальной сердечной недостаточности.

Наиболее чувствителен к действию гипоксии и метаболического ацидоза головной мозг. Поэтому нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС) - обязательное последствие при пневмониях у новорожденных детей. Более того, на фоне функциональной неполноценности иммунной системы выраженность воспалительного процесса в легких, а соответственно и специфических клинических проявлений, при внутриутробных пневмониях является минимальной, что приводит к преобладанию неврологической симптоматики в виде неспецифического синдрома угнетения ЦНС и далее к развитию отека мозга гипоксического генеза. Данный синдром в свою очередь усугубляет нарушения механики дыхания, что усиливает дыхательную недостаточность и метаболические нарушения.

Вторым важным патогенетическим синдромом является инфекционный токсикоз, при котором за счет действия микроорганизмов, их токсинов, ферментов и продуктов метаболизма нарушаются функции практически всех органов и систем организма новорожденного ребенка, в том числе ЦНС, отодвигая на задний план значимость местных проявлений пневмонии. Тяжелый нейротоксикоз может протекать по типу шоковых реакций или даже инфекционно-токсического шока, когда клиническая картина полиорганной недостаточности полностью скрывает симптомы пневмонии.

Все эти патогенетические особенности, которые можно обозначить как преобладание общих, т.е. токсических дисрегуляторных проявлений, над местными физикальными симптомами, приводят к трудностям в диагностике и лечении внутриутробных пневмоний и значительно ухудшают прогноз при данной патологии.

## **Клиническая картина внутриутробных пневмоний**

Клиническая картина при внутриутробных пневмониях имеет ряд особенностей. С одной стороны, существует достаточно большое количество симптомов, не зависящих от этиологического фактора, вре-

мени и пути инфицирования. С другой стороны, существуют особенности, связанные с этими факторами.

Врожденные трансплацентарные пневмонии, являющиеся частью генерализованного внутриутробного инфекционного процесса, протекающего одновременно с поражением печени, головного мозга и других органов, имеют наименьшее количество клинических особенностей. В данном случае наиболее типичными клиническими симптомами можно считать асфиксию при рождении и развитие дыхательной недостаточности в первые часы (сутки) жизни в сочетании с неспецифическими симптомами генерализованного внутриутробного инфекционного процесса: задержкой внутриутробного развития плода, гепатоспленомегалией, желтухой или бледно-серым оттенком кожи, геморрагическими расстройствами, сердечно-сосудистой недостаточностью и тяжелыми неврологическими нарушениями. Температурная реакция при внутриутробных инфекциях встречается очень редко и может проявиться лишь в случае инфекционного заболевания у доношенного ребенка и не ранее 2 сут жизни. Физикальные данные при внутриутробных пневмониях малоинформативны и малоспецифичны. Так, перкуторный звук может быть укорочен в нижних отделах легких или иметь мозаичный характер, а при аускультации можно отметить ослабление дыхания на фоне отсутствия или наличия влажных мелкопузырчатых или крепитирующих хрипов. Такая симптоматика со стороны легких весьма напоминает клинику РДС 1 типа у новорожденных детей, что значительно затрудняет трактовку полученных данных.

Аntenатальные аспирационные пневмонии клинически мало отличаются от внутриутробных трансплацентарных пневмоний. Начальные симптомы дыхательной недостаточности и физикальные данные в этих случаях практически идентичны. Разницу могут представлять неспецифические симптомы общего инфекционного процесса, которые в случае антенатальных пневмоний зависят от времени инфицирования: чем в более ранние сроки внутриутробного развития плода начался процесс, тем более выражены общие симптомы инфекционного заболевания и тем менее различается клиника трансплацентарных и антенатальных пневмоний.

Интранатальные аспирационные пневмонии могут протекать в двух вариантах. Первый вариант встречается при сочетании пневмо-

нии с другой перинатальной патологией — асфиксией, внутрочерепной родовой травмой, пороками развития и пр. В таких случаях симптомы поражения легких минимальны или отсутствуют, а тяжесть состояния новорожденного обусловлена неврологическими, сердечно-сосудистыми и обменными нарушениями. Наиболее частым неврологическим симптомом является судорожный синдром, при этом чем более тяжело и длительно протекала гипоксия, тем более выражен отек мозга и тонический компонент судорог.

Сердечно-сосудистые расстройства связаны, в первую очередь, с нарушением перестройки фетального кровообращения. В частности, аспирация околоплодных вод сопровождается нарушением расправления легких плода, что вызывает легочную гипертензию и способствует сохранению фетального типа кровообращения. Клиническая характеристика таких пневмоний соответствует клинике антенатальных пневмоний с инфицированием легких плода в конце беременности.

Второй вариант течения интранатальных аспирационных пневмоний встречается при отсутствии сопутствующей патологии и характеризуется наличием так называемого «светлого» промежутка, который в подавляющем большинстве случаев наблюдается в течение первых суток жизни, но не превышает 3 сут. После «светлого» промежутка у новорожденного ребенка развиваются симптомы дыхательной недостаточности: тахипноэ, одышка, периферический цианоз различной степени выраженности, приступы апноэ и нарушения ритма дыхания, дистанционные хрипы и пенистое отделяемое изо рта. К симптомам дыхательной недостаточности быстро присоединяется неврологическая симптоматика, обусловленная гипоксией, лактат-ацидозом и интоксикацией организма. Вначале развиваются кратковременные симптомы возбуждения ЦНС: беспокойство, явления менингизма, тремор, срыгивания, а в дальнейшем - синдром угнетения ЦНС со снижением сосательного рефлекса, вплоть до его угасания, падения массы тела и уменьшения спонтанной двигательной активности. Повышение температуры тела отмечается, как правило, только у доношенных новорожденных в конце первых—начале вторых суток жизни. При таких пневмониях отмечают достаточно четкие физикальные данные: укорочение перкуторного звука над пораженными участками легких, тимпанический оттенок над другими отделами, ослабленное

или жесткое дыхание при аускультации и наличие хрипов — влажных мелкопузырчатых и/или крепитирующих — на вдохе и (реже) сухих на выдохе. Достаточно часто в подобных случаях наблюдают симптомы инфекционного поражения других органов, также инфицированных интранатально контаминационным путем: конъюнктивит, пиодермия, диарея и пр. При интранатальных пневмониях могут формироваться также нарушения гемодинамики за счет повышения резистентности сосудов малого круга кровообращения и развития синдрома персистирующего фетального кровообращения с право-левым сбросом крови. Это состояние характеризуется тахикардией, приглушением тонов сердца, систолическим шумом, расширением границ сердца вправо и явлениями сердечной недостаточности по большому кругу кровообращения: отечным синдромом, гепатоспленомегалией.

Выраженность клинических симптомов при пневмониях зависит не только от времени и пути инфицирования, но и от зрелости новорожденного ребенка. Чем более выражена недоношенность плода, тем менее активно протекает процесс воспаления в легких и тем меньше представлены специфические симптомы воспаления вообще и поражения легких в частности. У недоношенных новорожденных в клинической картине максимально выражено доминирование симптомов дыхательной недостаточности и поражения ЦНС. При этом отрицательная динамика респираторных нарушений развивается намного быстрее, чем у доношенных новорожденных, и сопровождается большей выраженностью гипоксемии и гиперкапнии. Симптомы инфекционного токсикоза представлены минимально или вообще отсутствуют. Так, для недоношенных новорожденных не характерно повышение температуры тела, более того, у них часто отмечается субнормальная температура, что требует особого внимания и считается прогностически неблагоприятным симптомом при инфекционной патологии. Стадия возбуждения ЦНС, даже самая кратковременная, у недоношенных новорожденных отсутствует - сразу же отмечаются выраженные симптомы угнетения ЦНС, прежде всего в виде снижения активности рефлексов, особенно сосательного, сопровождаясь значительным падением массы тела, не корригируемой адекватным вскармливанием. Судорожный синдром, сопровождающий отек мозга, также слабо выражен у недоношенных детей: у них редко встречается развер-

нутая клиника судорог. Могут иметь место только кратковременные тонические спазмы, часто рассматриваемые как приступы апноэ.

Особые трудности представляет оценка физикальных симптомов со стороны легких. Изменение перкуторного звука и аускультативная картина выражены слабо и напоминают симптомы РДС-синдрома I типа, часто встречающегося у недоношенных новорожденных и маскирующего клиническую картину внутриутробных пневмоний либо сочетающегося с ними. Кроме этого, при внутриутробных пневмониях у недоношенных новорожденных гораздо чаще встречаются осложнения: как легочные (bronхолегочная дисплазия), так и внелегочные (нарушения гемодинамики - синдром персистирующего фетального кровообращения, ДВС-синдром, недостаточность надпочечников, метаболические расстройства, легочный сепсис и пр.), а также сочетание внутриутробной пневмонии с другой перинатальной патологией (внутричерепные кровоизлияния, конъюгационные и гемолитические желтухи и пр.).

Представленная клиническая характеристика внутриутробных пневмоний является неспецифической и не зависит от свойств возбудителя. Однако в ряде случаев можно отметить достаточно специфические симптомы для хламидийных, стрептококковых и колибациллярных пневмоний.

*Хламидийные пневмонии.* Время появления симптомов заболевания и их характеристика зависят от времени инфицирования плода. Так, если плод инфицирован антенатально, пневмония манифестирует в первые часы (сутки) после рождения в виде тяжелого синдрома дыхательных расстройств и часто приводит к летальному исходу. Этот вариант хламидийной пневмонии более характерен для ослабленных, недоношенных новорожденных.

Если инфицирование произошло интранатально, «светлый» промежуток может удлиняться до 7—10 дней. При таком варианте более чем в 50% случаев первым симптомом хламидийной инфекции является гнойный конъюнктивит. В этом случае у больного ребенка выявляют чаще односторонние поражения в виде слезотечения, незначительного покраснения и отека конъюнктивы, скудного слизисто-гнойного отделяемого, симптома «склеивания» век после сна, могут иметься признаки дакриоцистита, торпидные к неспецифической противoinфекционной терапии. Симптомы конъюнктивита сохраняются в сред-

нем 3–4 нед. Симптомы дыхательной недостаточности развиваются на фоне конъюнктивита. Обращает на себя внимание несоответствие между выраженными симптомами дыхательной недостаточности и незначительными физикальными и рентгенологическими изменениями. Так, может быть обнаружено укорочение перкуторного звука и ослабление дыхательных шумов при аускультации, реже — крепитирующие или мелкопузырчатые влажные хрипы.

*Пневмонии, вызванные стрептококками в группе В.* Развиваются преимущественно при трансплацентарном инфицировании и поэтому характеризуются состоянием септицемии в 1-е сутки жизни, симптомами поражения ЦНС (менингит) и/или печени (гепатит). Заболевание чаще развивается у недоношенных младенцев, рожденных матерями с отягощенным акушерским анамнезом. Клиническая картина со стороны легких в этом случае малоспецифична и напоминает клинику РДС I типа. Однако в случае трансплацентарного инфицирования доношенного плода возможно развитие выраженного инфекционного процесса с лихорадкой, токсокозом, специфическими очаговыми перкуторными и аускультативными симптомами.

*Колібациллярная пневмония.* Инфицирование как правило происходит контаминационным путем в конце беременности (преждевременный разрыв плодных оболочек и родовое отхождение околоплодных вод). В связи с этим у большинства новорожденных детей формируется выраженный воспалительный процесс в легочной ткани, что сопровождается значительным токсокозом, протекающим со сменой фаз возбуждения и угнетения ЦНС, повышением температуры тела и симптомами поражения других органов: увеличением печени и желтухой, синдромом токсической почки, диареей. Для колібациллярной пневмонии характерна выраженная дыхательная недостаточность с четкими физикальными данными и развитием осложнений: абсцессов и некрозов легочной ткани, ДВС-синдрома, гемодинамических расстройств.

## **Принципы диагностики внутриутробных пневмоний**

Диагноз внутриутробной пневмонии должен быть основан на данных анамнеза, клинической картины, рентгенографии легких и лабораторных исследований.

Основным анамнестическим критерием внутриутробной пневмонии является инфекционный процесс у беременной женщины. При этом эпидемиологические особенности инфекции во время беременности имеют большое значение для развития того или иного варианта внутриутробной пневмонии. Например, генерализованный бактериальный инфекционный процесс у беременной женщины сопровождается трансплацентарным инфицированием плода и, как правило, приводит к генерализованному же инфекционному процессу у новорожденного ребенка, при котором внутриутробная пневмония является только частью этого процесса. Инфекционные заболевания полового тракта беременной женщины способствуют инфицированию плода путем аспирации околоплодных «од или секрета родовых путей, что часто определяет изолированное поражение легких ребенка, но не исключает и генерализацию инфекционного процесса уже после рождения.

Клинические симптомы внутриутробной пневмонии достаточно разнообразны и далеко не всегда являются специфическими. Они часто идентичны симптомам неинфекционно-<sup>0</sup> поражения легких у новорожденных детей, например симптомам первичных ателектазов, пороков развития легких и пр.

Учитывая отсутствие четких специфических клинических признаков, большое значение в диагностике внутриутробной пневмонии придается рентгенографии легких. Однако выраженность рентгенологической картины, так же как и клинических данных, зависит от зрелости новорожденного ребенка и его способности развивать полноценный воспалительный процесс. В меньшей степени изменения на рентгенограмме легких зависят от особенностей возбудителя пневмонии, в частности от его тропности к собственно легочной ткани или к легочному интерстицию. Обычно при рентгенографии легких отмечают двустороннюю рассеянную перибронхиальную очаговую инфильтрацию или очаговые тен« На фоне усиленного бронхососудистого рисунка и эмфиземы. Тем не менее, при некоторых специфических возбудителях внутриутробной пневмонии рентгенологическая картина может иметь свои особенности. Так, для цитомегаловирусной пневмонии характерна «сытчатость» легочного рисунка, хламидийной — грубые перибронхиальные изменения, при мико-

плазменной — неструктурность корней легких в сочетании со специфическим расположением очаговых теней в виде «расстегнутой бурки».

Из лабораторных исследований обязательным в диагностике является определение лейкоцитарной реакции крови. Состояние лейкоцитоза, сопровождающегося нейтрофильным сдвигом в лейкоцитарной формуле, свидетельствует о наличии бактериального воспалительного процесса и способности новорожденного ребенка давать достаточно зрелый воспалительный ответ. Однако отсутствие подобной гематологической картины не исключает наличия внутриутробной пневмонии, так как очень часто гестационный возраст плода и этиология инфекционного процесса не позволяют сформировать полноценную воспалительную реакцию.

Учитывая глубокие метаболические нарушения, которые развиваются в организме новорожденного ребенка при внутриутробной пневмонии, обязательным является определение газового состава крови, кислотно-основного состояния (КОС) и уровня гликемии. Состояние гипоксемии, гиперкапнии, метаболического ацидоза и степень его декомпенсации, нарушение содержания глюкозы в крови (гипогликемия или внезапная гипергликемия) характеризуют распространенность поражения легких и выраженность воспалительного процесса, приведших к глубоким метаболическим сдвигам.

В случае развития классического воспаления в легких с манифестными клиническими и параклиническими изменениями диагноз внутриутробной пневмонии не представляет больших трудностей. Однако многочисленные особенности формирования и течения внутриутробного инфекционного процесса приводят к затруднениям в постановке диагноза. В связи с подобными затруднениями предпринимались различные попытки составления алгоритмов диагностики внутриутробных пневмоний с учетом максимально возможного количества особенностей внутриутробного инфекционного процесса. Наиболее современными и успешными диагностическими критериями внутриутробной пневмонии можно считать следующие.

Основные:

- очаговые и/или инфильтративные тени на рентгенограмме;
- выявление у матери и ребенка идентичного возбудителя;



- наличие пневмонии при патологоанатомическом исследовании новорожденного ребенка, умершего в первые 3 сут жизни;
- развитие пневмонии в течение первых 3 сут жизни у ребенка с аспирационным синдромом, который был подтвержден при санации трахеи во время реанимационных мероприятий при рождении.

Вспомогательные:

- лейкоцитоз выше  $21 \times 10^3/\text{л}$  и содержание палочкоядерных нейтрофилов более 11%;
- отрицательная динамика в анализе крови в течение первых 2–3 сут жизни;
- усиление бронхосудистого рисунка и/или локальное понижение прозрачности легких на рентгенограмме в первые 3 сут жизни;
- инфекционный анамнез матери;
- наличие других гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденного ребенка в первые 3 сут жизни;
- наличие гнойной мокроты у новорожденного ребенка при первой интубации трахеи в первые 3 сут жизни;
- гепатолиенальный синдром у новорожденного ребенка при отсутствии гемолитической болезни новорожденного;
- жидкость в плевральных полостях с первых суток жизни при отсутствии гемолитической болезни новорожденного;
- тромбоцитопения менее  $170 \times 10^3/\text{л}$ ;
- содержание иммуноглобулина М в первые сутки жизни более 21 мг %;
- воспалительные изменения в плаценте при гистологическом исследовании.

Диагноз внутриутробной пневмонии может быть поставлен новорожденному ребенку при наличии у него синдрома дыхательных расстройств в сочетании с одним основным критерием и/или не менее тремя вспомогательными.

Формулировка диагноза внутриутробной пневмонии без указания этиологии является недостаточной. В связи с этим особое значение в настоящее время приобретает лабораторное выявление возбудителей.

Все методы лабораторной диагностики инфекционного агента могут быть разделены на две группы: прямые, позволяющие выявить микроорганизмы в биологических тканях и жидкостях макроорганизма,

и непрямые, позволяющие определить специфический иммунный ответ на микроорганизмы.

К прямым методам относят:

- микроскопию (электронную или прямую);
- бактериологическое исследование;
- выявление вирусных или бактериальных антигенов (иммуноферментные и иммунофлюоресцентные методы);
- полимеразную цепную реакцию (ПЦР);
- культуральный метод.

Чувствительность и специфичность этих методов **существенно** зависят от типа возбудителя, качества лабораторного оборудования и реактивов, объективности оценки результата.

«Золотым стандартом» диагностики практически всех инфекций является *культуральный метод*. Однако его практическое использование затруднено из-за высокой стоимости и длительности **исследования**.

*Метод ПЦР*, претендующий на роль «золотого стандарта», отличается уникальной чувствительностью и специфичностью и основан на комплементарном достраивании ДНК имеющейся матрицы, что позволяет получить положительный результат при наличии в образце даже единичных фрагментов искомой ДНК. Однако такая высокая чувствительность имеет свои отрицательные стороны, так как можно получить недостоверный результат при нарушении правил забора биологического материала (контаминация).

*Метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ)* также позволяет проводить распознавание собственно возбудителя и основан на использовании специфичности иммунологической реакции и чувствительности флюоресцентной микроскопии. Данный метод может быть использован для оценки степени активности внутриклеточной инфекции и имеет большое преимущество за счет скорости проведения методики. Однако чувствительность и специфичность метода уступают ПЦР за счет фактора субъективности, а также возможности получения ложноотрицательного результата при низкой активности возбудителя или ложноположительного — при обилии неспецифической микрофлоры.

*Бактериологическое исследование* не утратило своего значения в современном мире лабораторной диагностики и может играть решаю-



КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ  
allmed.pro

ALLMED.PRO/BOOKS

(иммунофер-

шую роль, когда этиологическим фактором является бактериальная **микрофлора**.

Микроскопия, особенно прямая, является наименее чувствительным и специфичным методом и в настоящее время используется крайне редко.

Несмотря на разнообразие современных методов прямой лабораторной диагностики возбудителей инфекционных заболеваний, высокой чувствительности и специфичности некоторых из них, использование этих методов при внутриутробных пневмониях ограничено. Это связано прежде всего с малой доступностью необходимого биологического материала - собственно легочной ткани в месте воспалительной инфильтрации. Даже в бронхиальном аспирате не всегда содержится именно тот возбудитель, который стал причиной пневмонии. Чем дальше от пневмонической инфильтрации взят материал (содержимое интубационной трубки, мазок с задней стенки глотки), тем менее вероятно (совпадение выявленной в материале и ставшей причиной пневмонии микрофлоры). Даже определение антигена возбудителя в крови не всегда дает достоверный результат, так как необходимым условием успеха является состояние бактериемии (вирусемии), которое не всегда сопровождает внутриутробные пневмонии и зависит от полученной матерью или ребенком антибактериальной терапии.

В связи с этим особое значение в определении этиологии внутриутробных пневмоний имеют *непрямые методы диагностики* — серологические исследования с целью выявления специфических антител (иммуноглобулинов классов А, М, G) к различным бактериальным и вирусным агентам, для определения которых используют метод иммуноферментного анализа. При оценке полученных результатов у новорожденных детей следует учитывать ряд особенностей, связанных с

1  
недостаточностью иммунного ответа и проницаемостью плацентарного барьера для различных классов иммуноглобулинов.

**Во-первых**, крупномолекулярные иммуноглобулины классов А и М плохо проникают через плацентарный барьер, поэтому определение их у новорожденного ребенка свидетельствует не только об инфицировании<sup>1</sup>, но и о текущем остром воспалительном процессе. Однако способность плода синтезировать IgA очень низка, а большая часть IgM являются полиреактивными, и поэтому даже при наличии инфек-

ционного заболевания у новорожденного ребенка можно не (обнаружить специфических антител этих классов. i

Во-вторых, низкомолекулярные иммуноглобулины класса <math>\rho</math> достаточно легко проникают через плацентарный барьер, а плод способен к их ограниченному синтезу. В результате трактовка полученных данных должна проводиться с обязательным учетом данных обследования матери новорожденного ребенка. В частности, титр антител в крови плода, более низкий, чем в крови матери, или равный таковому свидетельствует, скорее, о трансплацентарном проникновении иммуноглобулинов, а не о собственном синтезе, тогда как более высокое содержание специфических иммуноглобулинов класса G у плода по сравнению с материнским может быть вызвано собственным синтезом антител и служит косвенным подтверждением этиологии внутриутробной пневмонии. Однако в последнее время многие исследователи с осторожностью относятся к сравнению титра антител в крови матери и плода, так как различные подклассы IgG неодинаково активно проникают через плацентарный барьер, а новорожденные дети способны к синтезу не всех подклассов данного иммуноглобулина. Наибольшую же информацию в связи с указанными особенностями можно получить, используя метод «парных сывороток»: увеличение титра специфических антител у новорожденного ребенка через 10–14 дней в 4 раза и более по сравнению с их содержанием в пуповинной крови является достоверным подтверждением этиологии внутриутробной пневмонии. Однако не следует забывать, что использование в лечении (препаратов крови, в частности свежесамороженной плазмы, может влиять на титры антител.

Таким образом, для получения наиболее достоверного результата при определении этиологии внутриутробных пневмоний необходимо рациональное сочетание прямых и непрямых методов диагностики.

## **Дифференциальная диагностика внутриутробных пневмоний**

Дифференциальный диагноз внутриутробных пневмоний проводят прежде всего с РДС-синдромом I типа, характеризующимся первичными ателектазами легких, отечно-геморрагическим синдромом, болезнью гиалиновых мембран. Дифференциальная диагностика : этой

патологией необходима в первую очередь у недоношенных новорожденных ^ всегда представляет большие трудности. Это обусловлено тем, что клиническая картина трансплацентарных и антенатальных **пневмоний**, проявляющихся в первые сутки жизни, практически не имеет **особенностей** и аналогична таковой при РДС-синдроме. Более того, как внутриутробная пневмония может осложниться ателектазом или отеком легкого, так и РДС-синдром часто сопровождается присоединением инфекции и развитием воспалительного процесса в легочной ткани. Для проведения дифференциального диагноза необходимо полное лабораторное и инструментальное (рентгенография легких) обследование, сопоставление полученных данных с клиническими симптомами, наблюдение за пациентом в динамике.

Дифференциальный диагноз внутриутробных пневмоний с синдромом (аспирации мекония наиболее актуален у доношенных новорожденных, дыхательный центр которых более возбудим, что чаще приводит к развитию аспирационного синдрома на фоне интранатальной гипоксии по сравнению с недоношенными детьми. В данном случае (дифференциальный диагноз достаточно условен, так как аспирация всегда сопровождается инфицированием дыхательных путей и требует проведения антибактериальной терапии для предупреждения **развития** аспирационной пневмонии. Главная цель дифференциальной диагностики в этом случае — определение причинных моментов развития пневмонии и дальнейшего прогноза, наиболее неблагоприятного! при аспирации мекония в связи с большой частотой специфических осложнений: полной обтурацией бронха и развитием ателектаза или частичной обтурацией по клапанному типу и развитием пневмоторакса.

**При** проведении дифференциального диагноза внутриутробной **пневмонии** с врожденными пороками легких основное значение придают результатам инструментального обследования, в первую очередь рентгенографии легких и компьютерной томографии!

Дифференциальный диагноз внутриутробной пневмоний с внемозными причинами синдрома дыхательных расстройств (внутричерепное кровоизлияние, врожденные пороки сердца и диафрагмы, метаболические нарушения и пр.) требует расширенного инструментального и лабораторного обследования, включающего ультразвуковое ис-

следование головного мозга, сердца, рентгенографию органов грудной клетки, биохимический анализ крови (глюкоза, электролиты) и т.д.

## Принципы лечения внутриутробных пневмоний

Своевременная ранняя диагностика, применение эффективных антибактериальных препаратов и проведение поддерживающей терапии в полном объеме являются необходимыми условиями для успешного лечения внутриутробных пневмоний.

В зависимости от тяжести состояния новорожденного ребенка с внутриутробной пневмонией он может находиться в палате интенсивной терапии отделения новорожденных или в реанимационном отделении. Прежде всего необходимо определить условия **выхаживания** новорожденного ребенка с внутриутробной пневмонией. Организация режима предполагает создание температурного **комфорта**, что особенно важно для недоношенных новорожденных, для которых характерна гипотермия, оптимально использование **клинического инкубатора** (кювета). Температура и влажность в кювете устанавливают индивидуально в зависимости от способности новорожденного поддерживать постоянную температуру тела, его общего состояния, наличия сопутствующей патологии, что в значительной мере зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении. Кроме условий окружающей среды, важными режимными моментами являются\*! также свободное пеленание и регулярная перемена положения ребенка с периодическим выкладыванием на животик для улучшения вентиляции, особенно в нижне-задних отделах легких, и периферического (кровообращения). Обязательным условием содержания новорожденного ребенка с внутриутробной пневмонией является соблюдение гигиенических мероприятий, которые включают уход за кожей и слизистыми оболочками. Еще одним важным моментом является создание условий эмоционального комфорта, что предполагает совместное **Пребывание** новорожденного с матерью, а при невозможности такового - ее регулярные посещения.

Вскармливание новорожденного ребенка с внутриутробной пневмонией также подбирается индивидуально и зависит от гестационного возраста (зрелости) новорожденного ребенка, толерантности желу-

дочно-кишечного тракта к пище, тяжести состояния. При любой возможности следует сохранять энтеральное питание, пусть в минимальном объеме, с использованием капельного способа кормления. При этом идеальной пищей является женское грудное молоко, хотя бы **донорское**. Отказываться от энтерального питания можно только в случае **декомпенсации** функций жизненно важных органов и систем, которая требует реанимационных мероприятий.

Медикаментозную терапию при внутриутробных пневмониях традиционно можно разделить на три уровня.

**Первый уровень - этиотропная химиотерапия**, которая является обязательной. В случае невозможности идентификации этиологически **значимого** инфекционного агента назначают комбинированную терапию антибиотиками широкого спектра действия, например комбинацию (антибиотиков пенициллинового ряда (ампициллин, амоксициллий) и аминогликозидов либо цефалоспоринов II поколения с разными Путиями введения, например в виде внутривенных и внутримышечные инъекций. Спектр действия этих антибиотиков включает **большинство** бактерий, вызывающих внутриутробные пневмонии. Дозу рассчитывают по возрасту и массе тела. Средняя продолжительность курса антибактериальной терапии составляет 10—14 дней, однако при осложненном течении пневмонии лечение может быть продолжено до 3—4 нед со сменой химиопрепаратов.

При выявлении возбудителя или наличии характерных клинических симптомов показано проведение специфической химиотерапии.

При *цитомегаловирусной пневмонии* назначают специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин. Препарат обычно вводят внутривенно в дозе 2 мл/кг массы тела каждые 2 дня или 4 мл/кг каждые 4 дня до очевидного обратного развития клинических симптомов цитомегаловирусной пневмонии.

*Пневмонию при герпетической инфекции и ДО* лечат с использованием ацикловира, ингибирующего ДНК-полимеразу вирусов простого герпеса 1 и 2 типов и ВО. Доза препарата и продолжительность курса **лечения** зависят от клинической формы заболевания. При негенерализованном течении инфекции ацикловир вводят внутривенно в дозе 30 мг/кг/сут, разделенной на три внутривенных вливания (по 10 мг/кг каждые 8 ч) в течение 2—3 нед. Для недоношенных детей с массой те-

ла менее 1500 г доза препарата составляет 20 мг/кг/сут и должна быть разделена на 2 введения. При генерализованной герпетической инфекции доза препарата может быть увеличена в 2 раза. При ВО ацикловир назначают в дозе 45 мг/кг/сут, разделенной на 3 введения (по 15 мг/кг каждые 8 ч) в течение 10 дней.

*Пневмония при листериозе;* наиболее эффективно сочетание ампициллина и аминогликозидного антибиотика. i

*Пневмония при токсоплазмозе.* Используют комбинацию пириметамин и сульфадимезина. Эти препараты ингибируют синтез фолиевой кислоты на разных этапах процесса. Доза пириметамин в первые 2-3 дня является нагрузочной, составляет 2 мг/кг/сут и должна быть разделена на 2 приема внутрь, а затем - 1 мг/кг/сут (также в 2 приема) один раз в 3 дня. Доза сульфадимезина составляет 50—100 мг/кг/сут и может быть разделена на 2 или 4 приема внутрь, курс лечения составляет 4-6 нед. Пириметамин и сульфадимезин обладают высокой гематологической токсичностью, для профилактики которой необходимо параллельно назначать фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут [внутри или парентерально]. Учитывая, что препараты не оказывают достаточного влияния на внутриклеточные формы токсоплазм и цисты паразитов, необходимо проведение повторных курсов - не менее четырех в течение года. В промежутке между курсами назначают спирамицин в дозе 100 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема внутрь. Продолжительность курса спирамицина 4—6 нед.

*Стрептококковая пневмония* (стрептококки групп В и D, зеленящие) — назначают антибиотики пенициллинового ряда или макролиды.

*Стафилококковая пневмония* (стафилококки золотистый, эпидермальный) — назначают оксациллин или метициллин в комбинации с аминогликозидами. |

*Пневмония, вызванная кишечной палочкой и другими энтеробактериями,* - назначают комбинацию аминопенициллинов (азлоциллин, тикарциллин, пиперациллин) и аминогликозидов, цефалоспоринов.

*Пневмония, вызванная синегнойной палочкой,* — назначают комбинацию аминопенициллинов или цефалоспоринов III поколения с аминогликозидами.

*Хламидийная пневмония* - назначают антибиотики группы макролидов, проникающие внутрь клетки и воздействующие на внутри- и вне-

**клеточные** формы возбудителя. Из препаратов данной группы наиболее часто используют эритромицин в дозе **40—50 мг/кг/сут** внутривенно, разделенные на **3** введения либо на **4** при приеме внутрь, что, однако, менее эффективно при пневмонии. Курс лечения составляет не менее **14 дней**. Азитромицин применяют в дозе **10 мг/кг/сут** в первый день, затем **5 мг/кг/сут** за **1** прием внутрь, курс лечения не менее **10** дней. Длительность курса лечения при хламидийной пневмонии обусловлена специфическим внутриклеточным циклом развития возбудителя, который продолжается **36—48 ч**, в связи с чем для эффективной антибактериальной терапии требуется воздействие, по времени **перекрывающее** не менее **5—7** циклов.

*Пневмонии, вызванные генитальными микоплазмами* (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), - также используются антибиотики групп макролидов в дозах, аналогичных таковым при хламидийной пневмонии.

*Пневмонии, вызванные грибами рода Candida*, — назначают флюконазол в виде ежедневных внутривенных вливаний в дозе **3-6 Мг/кг/сут**.

**Второй уровень фармакотерапии — патогенетический**, направленный на коррекцию метаболических сдвигов и поддержание гомеостаза новорожденного ребенка с внутриутробной пневмонией. Выделяют следующие основные направления патогенетической терапии.

**Коррекция гипоксемии — оксигенотерапия.** В зависимости от тяжести дыхательной недостаточности методы проведения оксигенотерапии могут быть различными. При компенсированной дыхательной недостаточности обязательным и достаточным методом является **дополнительная** подача увлажненного кислорода через носовой катетер, маску или кислородную палатку со скоростью **6—8 л** в минуту. Начальная **концентрация** кислорода во вдыхаемой смеси должна составлять не менее **60%**, в дальнейшем уменьшается по мере снижения выраженности клинических симптомов дыхательной недостаточности. При усилении симптомов дыхательной недостаточности решается вопрос о необходимости проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Выделяют следующие абсолютные показания для проведения ИВЛ: отсутствие самостоятельного дыхания или патологические ритмы дыхания, необходимость длительного использования высоких концентраций кислорода (например, выше **60%** в течение более 2 ч) для кор-

рекции нарушений газового состава крови, изменение лабораторных показателей - снижение парциального напряжения кислорода менее 50 мм рт. ст. (6 кПа) и углекислоты более 60 мм рт. ст. (7 кПа) при 100% содержании кислорода в дыхательной смеси, рН крови менее 7,1. Новорожденный ребенок, которому необходимо проведение аппаратной вентиляции легких, должен находиться в отделении реанимации новорожденных.

**Коррекция нарушений гемодинамики — инфузионная терапия.** При внутриутробной пневмонии целями инфузионной терапии являются поддержание объема циркулирующей крови (ОЦК) и коррекция гиповолемии, частичное парентеральное питание, поддержание электролитного баланса, пассивная иммунотерапия. Количество вводимой внутривенно жидкости определяют исходя из суточной потребности новорожденного ребенка, объема энтерального питания и наличия (отсутствия) патологических потерь жидкости, таких как диарея, рвота, лихорадка и пр. При проведении инфузионной терапии у новорожденного ребенка с внутриутробной пневмонией обязательно соблюдение оптимальной скорости вливания (не более 2 капель в минуту или 3-5 мл/ч) и объема инфузии. Внутривенное введение жидкости с высокой скоростью или в большом количестве, особенно при пневмонии, может привести к гипervолемии и перегрузке объемом с последующим развитием или усугублением сердечной недостаточности, появлением интерстициальных отеков, в том числе отека легких и ЦОЗга, электролитных нарушений гиперосмолярной комы. Выбор растворов для проведения инфузионной терапии у новорожденных детей ограничен. Как правило, используют изотонические растворы глюкозы и хлористого натрия; из коллоидных растворов — свежезамороженную Плазму. Инфузия плазмозаменителей (растворы реополиглюкина, гемодеза, альбумина и пр.) не показана в связи с кратковременностью нахождения в сосудистом русле и способностью легко проникать в ткани, вызывая развитие интерстициальных отеков или усиливая их. Кроме того, гемодез при повторном использовании вызывает разрушение сурфактанта у новорожденных детей и у детей первых месяцев жизни, что может значительно осложнить течение пневмонического процесса.

**Коррекция электролитных нарушений.** Наиболее частыми электролитными расстройствами при гипоксемии являются нарушения содер-

жания калия и натрия, что требует динамического наблюдения за их концентрацией в сыворотке крови и проведения соответствующей **коррекции**. При отсутствии выраженных сдвигов в данных лабораторных анализов коррекция содержания этих электролитов должна начинаться на 2-3-и сутки жизни в виде внутривенного введения соответствующих препаратов в дозе, равной физиологической суточной потребности новорожденного ребенка. Особого внимания требует соблюдение правил внутривенного введения препаратов калия: восстановление ОЦК и наличие диуреза, разделение суточной дозы на 2-3 вливания, низкая скорость инфузии. Соблюдение этих правил необходимо для предупреждения развития гиперкалиемии и последующей остановки сердца в фазе диастолы.

**Коррекция метаболического ацидоза.** Патогенетическая терапия, направленная на коррекцию гипоксемии, поддержание ОЦК и тем самым адекватного тканевого кровотока, в большой степени способствует нормализации КОС. Поэтому медикаментозной коррекции требует только состояние декомпенсированного метаболического ацидоза. С этой целью назначают натрия гидрокарбонат в дозе, которая должна быть рассчитана по специальной формуле исходя из данных лабораторного анализа КОС: количество 4% раствора натрия гидрокарбоната (мл) =  $BE \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3$ . Если возможности для лабораторного контроля КОС нет, показанием к назначению натрия гидрокарбоната могут быть терминальные состояния, обусловленные тяжелой дыхательной недостаточностью с глубокими нарушениями функции внешнего дыхания, артериальной гипотонией, симптомами гипоперфузии тканей (серый цвет кожи, симптом бледного пятна и пр.), что косвенно свидетельствует о декомпенсации метаболического ацидоза. В подобной ситуации максимальная доза натрия бикарбоната не должна превышать 5–7 мл/кг 4% раствора. В любом случае необходимо соблюдать все правила внутривенного введения препарата. Прежде всего необходима адекватная вентиляция легких, в частности перевод ребенка на ИВЛ. Кроме того, концентрация раствора не должна превышать 2%, а вливание должно быть капельным. Это правило связано с возможностью появления или усиления внутричерепных кровоизлияний, в частности внутрижелудочковых, на фоне быстрого введения гиперосмолярных растворов адрия.

**Третий уровень фармакотерапии - симптоматическая терапия**, направления которой определяются наличием осложнений, сопутствующей патологией и проводимым лечением.

Длительная антибиотикотерапия требует назначения так называемой терапии сопровождения, прежде всего использования эубиотиков (лактобактерин, бифидумбактерин, биовестин), с целью профилактики или снижения выраженности дисбактериоза кишечника, обязательно назначение препаратов с гепатопротекторным эффектом и антигрибковой терапии для предупреждения токсических реакций со стороны печени и активации грибковой микрофлоры.

Течение пневмонии на фоне выраженных токсических и дисрегуляторных проявлений, симптомов сосудистой недостаточности требует назначения ГКС.

Внутриутробная пневмония у недоношенных новорожденных с поражением большой площади легких может быть показанием к использованию искусственного препарата сурфактанта, который увеличивает растяжимость легких, улучшая газообмен и способствуя оптимизации режима ИВЛ, уменьшению ее длительности и снижению частоты и выраженности легочных осложнений.

## **Профилактика внутриутробных пневмоний**

Высокая смертность новорожденных детей от внутриутробной пневмонии требует разработки мероприятий по эффективной профилактике.

Основным эпидемиологическим фактором, приводящим к внутриутробному инфицированию плода, повышающим риск **развился** внутриутробной инфекции вообще и внутриутробной пневмонии ^ частности, являются инфекции у беременной женщины. В связи с этим наиболее важной стратегией профилактики внутриутробных **пневмоний** является улучшение здоровья популяции женщин фертильного возраста. Несмотря на однозначность подобного заявления, **реализация** его представляет значительные трудности, которые связаны с низким социально-экономическим уровнем жизни, способствующим снижению иммунологической резистентности у женщин, развитию очагов хронической персистирующей инфекции, в том числе ургени-

тальной области, невозможности получить адекватное обследование и лечение как до беременности, так и во время ее развития по материальным причинам или вследствие асоциального статуса.

Для решения этих вопросов важное значение имеет организация обследования женщин для выявления хронической персистирующей **инфекции** как обязательного мероприятия подготовки к планируемой **беременности**. Данные подобного обследования позволят провести своевременную санацию без всякого риска для внутриутробного развития плода. Кроме того, выявление одной из персистирующих инфекций, полная элиминация которых не представляется возможной (герпес, хламидиоз, генитальные микоплазмы), позволит с большой долей **вероятности** предполагать этиологию внутриутробной пневмонии в случае развития ее у новорожденного ребенка и значительно сузить спектр при поиске возбудителя, сэкономив время и средства. Что касается острых инфекций, которые во время беременности могут стать причиной развития внутриутробной пневмонии, то их профилактика может быть связана с вакцинацией в тех случаях, когда имеется соответствующая вакцина (например, вакцинация женщин, не перенесших краснуху).

К сожалению, в реальной клинической практике наиболее распространенным способом профилактики внутриутробных пневмоний является обследование женщины уже во время беременности. Важно отметить, что особое внимание должно быть уделено инфекциям мочеполового тракта. При выявлении активного инфекционного процесса — острого или обострения хронического — показано этиотропное лечение с учетом фармакокинетики химиопрепаратов в организме беременной женщины и после окончания органогенеза (первые 12 нед внутриутробного развития) (см. Приложение 2). В отношении острых инфекционных заболеваний во время беременности основным методом профилактики является предупреждение контактов беременной женщины с больными людьми и животными.

Профилактика инфекций, которые передаются плоду во время родов, связана с лечением дисбиозов влагалища и дисбактериозов кишечника, тщательным соблюдением правил асептики и антисептики в родах. При этом особого внимания заслуживает профилактика инфицирования плода вирусом простого герпеса 2 типа в случае обострения генитального герпеса у женщины в III триместре беременности. Она

проводится путем операции кесарева сечения до разрыва плодовых оболочек и отхождения околоплодных вод. В случае, когда околоплодные воды отошли, оперативное родоразрешение оправдано, если оно проведено не позднее 4 ч после отхождения околоплодных вод]

Весьма спорным методом профилактики внутриутробных (инфекций, в том числе пневмоний, считается проведение антимикробной терапии внешне здоровым детям при наличии факторов риска внутриутробного инфицирования. Как известно, процесс инфицирования не всегда приводит к развитию инфекционного заболевания и может закончиться формированием носительства или даже элиминацией микроорганизма. С этой точки зрения профилактическую антимикробную химиотерапию можно считать нецелесообразной, с другой стороны, для проведения профилактической антимикробной терапии не используют комбинации химиопрепаратов и не назначают длительные курсы, необходимые для лечения инфекционного заболевания. В результате профилактическая терапия далеко не всегда приводит к санации организма новорожденного ребенка и способствует появлению резистентных штаммов возбудителя. С этой точки зрения профилактическую антимикробную химиотерапию можно считать неэффективной. В любом случае превентивное назначение антимикробных препаратов должно проводиться на основании комплексной оценки имеющихся факторов риска, данных обследования матери, наличия перинатальной неинфекционной патологии, динамического наблюдения за состоянием новорожденного ребенка. |

Таким образом, проблема внутриутробных пневмоний, их профилактики, диагностики и лечения является достаточно сложной и **разносторонней**. Тем не менее, следует отметить ряд достижений в ее **решении**.

Во-первых, активное выявление у беременных женщин специфических урогенитальных инфекций и их лечение незадолго до родов заметно снизило частоту внутриутробных и интранатальных пневмоний.

Во-вторых, использование современных методов этиологической диагностики позволило оптимизировать этиотропное лечение, которое в сочетании с полноценной поддерживающей терапией способствует снижению смертности от внутриутробных пневмоний. К сожалению, широкое использование современных методов диагностики и лечения ограничено перинатальными центрами, тем не менее, буду-

шее решение проблемы внутриутробных пневмоний может быть связано только с внедрением принципов профилактики и лечения данного заболевания на всей территории страны.

## Рекомендуемая литература

1. Антонов А.Г., Байбарша Е.Н. Протокол диагностики и лечения **внутриутробных** пневмоний у новорожденных // Матер. III съезда российской ассоциации специалистов перинатальной медицины «Проблемы внутриутробных инфекций плода и новорожденного». М., 2000. С. 157-158.
2. Ахмкна Н.И. Клинико-рентгенологические критерии диагностики интерстициальных пневмоний у новорожденных и детей раннего возраста // Матер, III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицине «Проблемы внутриутробных инфекций плода и новорожденного». М., 2000. С. 107-108.
3. Башыакова М.А., Кошелева Н.Г., Калашикова Е.П. Инфекция и бактериальная колонизация уrogenиталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного ребенка// Акушерство и гинекология. 1995. № 1| С. 15-18.
4. Бойко Т.В., Брегель Л.В., Голенецкая Е. С, Щзякина С. С. Внутриутробные инфекции как одна из основных причин младенческой смертности // Матер. III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной Медицины «Прблемы внутриутробных инфекций плзда и новорожденного». М., 2000. С. 3J1-35.
5. ДэВlс П.А., ГотефорсЛ.А. Бактериальные инфекции плода и новорожденно-го. U., 1987.493 с.
6. Евсюкова И.И., Королева Л.И., Савичева А.М., Фоменко Б.А. Особенности клинического состояния и персистенция Chlamydia trachomatis у детей, перенесших внутриутробную хламидийную инфекцию // Рос. вестник перинатфлогии. 2000. № 1. С. 14-16.
7. Лозьвская Л. С, Хелленов Э.А., Шумская Е.А. и др. Значение вертикальной передачи энтеровирусов в эпидемиологии врожденных вирусных инфекций // Акушерство и гинекология. 1995. № 2. С. 26-29.
8. Шабалов ЕЛ. Неонатология. СПб., 1997. Т 1-2.
9. Osb\>m G.R. Congenital pneumonia (letter) // Lancet. 1993. № 1. P. 275.
10. Sta&no S., Brasfield D.M., Brown M.B. Infant pneumonitis associated with Citdmegalovirus, Chlamidia, Pneumocystis and Ureaplasma: a prospective studi // Pediatrics. 1991. V. 68. P. 322-329.

# Бронхиальная астма у беременных

Р.С. Фассахов, А.Ш. Махмутходжаев

Терапия бронхиальной астмы (БА) у беременных представляет особую проблему. Это связано прежде всего с тем, что вызванные беременностью изменения гормонального фона, в иммунной системе, а также функции органов дыхания оказывают разностороннее влияние на течение заболевания. Наиболее серьезным фактором риска для развития плода является вызванная БА гипоксия, устранение которой часто требует активных терапевтических мероприятий. При этом возникает проблема сопоставления необходимости назначения фармакологических препаратов и риска неблагоприятного воздействия на плод, что требует специального подхода с учетом всех упомянутых выше факторов. Отказ из-за боязни побочного действия от приема назначенных противоастматических препаратов приводит к трагическим последствиям как для матери, так и для плода. В то же время при адекватной терапии исход беременности для матери и плода практически не отличается от такового среди не страдающих БА.

j

Современный подход к терапии БА основывается на положении, что БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, требующее постоянного контроля и в большинстве случаев - длительной фармакотерапии, основу которой составляют противовоспалительные препараты. Встречаясь у 0,4—1% беременных, БА требует особого подхода с учетом упомянутых выше факторов. J

**Физиологические изменения при беременности**, которые могут оказать влияние на течение БА, проявляются в изменении вентиляционных способностей легких, изменениях гормонального фона, иммунологических сдвигах.

**Функция легких и беременность.** Растущая потребность организма беременной женщины и плода в кислороде вызывает сдвиги в функционировании дыхательной системы. Увеличение матки приводит к умень-

шению вертикальных размеров грудной клетки, что компенсируется увеличением ее окружности и усилением диафрагмального дыхания. Наиболее ранним изменением внешнего дыхания является увеличение **дыхательного** объема до 40% за счет уменьшения резервного объема выдоха! и возрастание максимальной вентиляции легких на больших сроках' на 40-50%, что в конечном итоге увеличивает альвеолярную вентиляцию в среднем на 70%. Вследствие этого оксигенация крови увеличивается на 17-20%. Гипервентиляция создает условия для развития слабого компенсированного дыхательного алкалоза с рН в пределах 7,41-7,47, рСО<sub>2</sub> - 25-32 мм рт. ст. и бикарбоната - 18-21 мЭкв.

Вызванное увеличением дыхательного объема снижение резервного **объема** выдоха приводит к тому, что остаточный объем легких будет приближаться к функциональной остаточной емкости^ создавая условия для коллапса мелких бронхов в нижележащих отделах во время нормального дыхания и приводя к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения и развитию гипоксии. Не вызывая нарушений у **Здоровых** беременных, у больных БА с уже имеющимися нарушениями вентиляционно-перфузионного соотношения этот фактор может усугубить гипоксию плода. При этом следует учитывать, что развивающаяся при гипервентиляции гипокапния приводит к спазму сосудов пуповины, усугубляя гипоксию. Этот фактор следует учитывать при остром приступе, когда тенденция к гипервентиляции будет потенцировать гипоксию плода.

Показатели проходимости бронхов (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ) при беременности не изменяются.

**Гормональные сдвиги.** Большинство описанных выше изменений вентиляции вызваны гормональными сдвигами при беременности. Увеличение уровня прогестерона приводит к стимуляции дыхательного центра и повышению его чувствительности к СО<sub>2</sub>. Повышение уровня эстрогенов снижает метаболический клиренс глюкокортикостероидов (ГКС), вследствие чего уровень свободного кортизола в крови при беременности возрастает в 3-4 раза.

**Иммунологические сдвиги.** При беременности в 2—3 раза возрастает уровень гистаминазы и соответственно снижается уровень гистамина, увеличивается уровень вырабатываемого плацентой эозинофильного катионного белка (ЕСР), повышается концентрация простагландинов

(ПГ)  $E^2$  и  $F^{2a}$ , однако какой-либо взаимосвязи изменений этих показателей с течением БА не выявлено.

В целом, если суммировать данные о влиянии физиологических сдвигов при беременности на течение БА, получается, что факторы, потенциально улучшающие течение БА у беременных и ухудшающие ее течение, практически уравнивают друг друга, и в каждом конкретном случае их взаимоотношение может оказывать ведущее значение на течение БА у конкретной больной. Факторы, потенциально влияющие на течение БА при беременности, перечислены ниже:

Факторы, улучшающие течение беременности при БА	Факторы, ухудшающие течение беременности при БА
1. Повышение уровня прогестерона, оказывающее бронхорасширяющее действие.	1. Повышение чувствительности $\alpha$ -адренорецепторов.
2. Потенцирование прогестероном бронхолитического действия $\beta^2$ -адреномиметиков.	2. Снижение чувствительности легочных рецепторов к кортизолу за счет конкуренции с другими гормонами.
3. Снижение концентрации гистамина в крови.	3. Увеличение продукции $F^{2a}$ .
4. Повышение уровня свободного кортизола.	4. Уменьшение резервного объема выдоха и его приближение к форсированной остаточной емкости создает условия для спадения бронхов.
5. Повышение числа и аффинности Р-адренорецепторов под воздействием повышения уровня кортизола.	5. Повышение уровня эозинофильного катионного протеина,
6. Повышение уровня ПГЕ.	6. Повышенный риск респираторных инфекций.
7. Увеличение периода полувыведения метилксантинов (теофиллина).	7. Стресс.
	8. Повышение вероятности развития ГЭР.

**Влияние БА на мать и плод.** При анализе исходов беременности у больных БА отмечено увеличение количества преждевременных родов и неонатальной смертности, прежде всего вследствие неадекватного контроля БА. У беременных, больных БА, в 1,5-2 раза чаще прибегают к кесареву сечению и стимуляции в родах. Течение беременности у больных БА чаще осложняется рвотой и токсикозом. Вместе с тем смертность среди больных БА рожениц превышает контрольные цифры лишь в группе больных с тяжелыми формами заболевания, и

**Влияние беременности на течение БА.** Примерно у 1/3 больных БА во время беременности отмечается улучшение течения заболевания, у 1/3 - ухудшение, а у 1/3 течение болезни не претерпевает изменений. В I триместре течение БА обычно не изменяется. Обострения БА обычно ассоциируются с III триместром, чаще на 29–36-й неделе, в

последние 4 нед состояние как правило улучшается. Ухудшается обычно течение тяжелой БА.

В слепом проспективном исследовании 34 беременных показано, что БА протекала тяжелее при беременности плодом женского пола, чем при беременности мальчиком. Авторы связывают это с выработкой плодом мужского пола прогестерона уже начиная с 12 нед беременности.

## Лечение БА у беременных

Основными задачами при лечении БА у беременных являются:

- контроль симптомов;
- сохранение нормальной физической активности;
- поддержание нормальной или близкой к ней функции легких;
- предупреждение обострений БА;
- **предупреждение** неблагоприятного влияния лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения БА, на плод;
- **подготовка** и правильное проведение родов или кесарева сечения.

Программа лечения БА у беременных включает в себя следующие составляющие.

1. Обучение больных.

2. **Объективная** оценка и мониторинг функции легких у матери и развития плода.

3. Выявление и устранение воздействия факторов, вызывающих **обострение** заболевания.

4. Базисная фармакотерапия БА.

5. План лечения обострений.

6. Подготовка и ведение родов.

Успешной терапии беременных больных БА способствует соблюдение следующих принципов:

- **максимальное** использование нефармакологических методов терапии ((устранение воздействия триггеров и др.);
- отказ от использования новых препаратов, безопасность которых не изучена;
- использование минимальных доз ЛС, достаточных для контроля БА и предупреждения гипоксии;
- сохранение без изменения спектра применяемых препаратов во время беременности;

- применение ЛС, при использовании которых достигаются минимальные концентрации препаратов в крови, - оптимально^ ингаляционных форм.

**Особенности обучения беременных, больных БА.** Обучение беременных, больных БА, имеет свои особенности. Наряду с общими {положениями особое внимание следует обратить на следующие допросы, часто задаваемые больными.

- Смогу ли я с такой болезнью родить полноценного ребенка!?
- Какое влияние оказывают применяемые мной лекарства на будущего ребенка?
- Не приведет ли беременность к ухудшению течения астмы?<sup>1</sup>
- Смогу ли я нормально перенести роды, или придется делать кесарево сечение?
- Смогу ли я кормить ребенка грудью?
- Не передастся ли моя болезнь ребенку?

Особого внимания и подготовки требуют больные БА **беременные** с неблагоприятно завершившейся предыдущей беременностью, связывающие такой исход со своим заболеванием. В этих случаях) следует прибегнуть к помощи психолога.

**Выявление и устранение факторов, провоцирующих обострение заболевания.** *Аллергены.* Элиминация аллергенов является обязательным условием успешной терапии атопической БА. Полнота элиминации аллергенов домашней пыли, животных, плесневых грибов при атопической БА определяет тяжесть течения заболевания, а следовательно, и объем фармакотерапии. Поэтому элиминационные мероприятия в этой группе больных БА должны выполняться особенно тщательно. Беспылевой режим, использование воздухоочистителей с **фильтрами HEPA**, противоаллергенные чехлы позволяют добиться существенного снижения уровня внутридомашних аллергенов.

*Курение.* Вероятность тяжелых обострений БА существенно повышается у курящих беременных. Даже при пассивном курении **Существенно** снижается доставка кислорода плоду.

*Инфекции.* Вакцинация противогриппозной вакциной рекомендуется после 3 мес беременности больным БА, у которых грипп вызывает тяжелые обострения БА. При инфекциях верхних дыхательных путей следует регулярно промывать нос теплым физиологическим раствором.

При необходимости назначения антибиотиков следует помнить, что беременным противопоказаны тетрациклины, фторхинолоны и аминогликозиды. Препаратами выбора при лечении бактериальных инфекций при беременности являются ампициллин, эритромицин и цефалоспорины.

*Гастрьэзофагеальный рефлюкс.* Изжога и другие проявления гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), вызванного расслаблением мышц нижнего эзофагеального сфинктера под действием прогестерона, беспокоят каждую третью беременную. Роль ГЭР как одного из важнейших триггеров БА хорошо известна. При ГЭР назначают диету с исключением кофеина, шоколада и других провоцирующих ГЭР пищевых продуктов, из ЛС — H<sup>2</sup>-антагонисты (за исключением низатадина) — оптимально ранитидин, при неэффективности которых применяют омепразол.

*Лекарственные препараты.* Именно на молодой возраст приходится дебют «аспириновой» БА, при выявлении которой исключают применение группы анальгезирующих нестероидных препаратов, нередко используемых и в послеродовом периоде. В связи с этим следует тщательно относиться к диагностике непереносимости НПВП.

**Мониторинг функции легких у матери.** У беременных для удовлетворения потребности растущего плода в кислороде на 30—40% увеличивается Дыхательный объем и на 40-50% - максимальная вентиляция легких, что приводит к увеличению альвеолярной вентиляции на 60-70%. Однако показатели проходимости бронхов (ОФВ<sup>1</sup> ПСВ) при **беременности** не изменяются. В связи с этим оценка ОФВ<sup>1</sup> или ПСВ **является** эффективным индикатором проходимости бронхов у беременных, больных БА.

**Мониторинг плода.** Рекомендуется ранняя эхография для последующей оценки развития плода. Последующие эхографические исследования показаны, если отмечается задержка развития плода, а также при среднетяжелом или тяжелом течении БА. Рекомендуют ежедневный подсчет «пинков ног» и ежедневную оценку беременной активности плода. Кроме этого, мониторинг плода проводят во время обострения БА и родов. Постоянный мониторинг необходим при неконтролируемом и тяжелом течении БА, а также в случаях, когда результаты состояния плода вызывают беспокойство.

## **Фармакотерапия БА у беременных**

Серьезной проблемой, усложняющей задачу успешного лечения БА у беременных, является риск побочного действия препаратов на плод. Однако при этом следует учитывать, что большую опасность для нормального развития плода представляет гипоксия вследствие неадекватной терапии БА. Поэтому при необходимости фармакотерапии БА оптимальным является назначение эффективных препаратов, не оказывающих повреждающего действия на формирование и развитие плода, а основным приоритетом в лечении беременных, больных БА, является оптимальный контроль заболевания. j

При назначении фармакотерапии беременным, больным БА, следует учитывать, что для большинства противоастматических ЛС неблагоприятного влияния на течение беременности не отмечено. В то же время следует иметь в виду, что противоастматических ЛС с доказанной безопасностью у беременных (группа А) в настоящее время не существует, и прежде всего потому, что проведение контролируемых клинических испытаний на беременных неэтично. 1

Все имеющиеся в настоящее время сведения о безопасности ЛС основаны либо на экспериментах на животных, либо на длительных клинических исследованиях. >

Принципиальные подходы к фармакотерапии БА у беременных те же, что и у небеременных. Однако в связи с ограничением применения некоторых препаратов при беременности, они имеют свои особенности. i

**Адреномиметики.** При лечении обострений БА, требующих системного введения адреномиметиков, не рекомендуется применение адреналина, предпочтительно внутривенное или подкожное введение тербуталина. Абсолютно противопоказано применение эфедрина и содержащих его препаратов (теофедрина, порошков по Когану и др.) - сужение сосудов матки за счет  $\alpha$ -адренергической активности усугубляет гипоксию плода.

Из ингаляционных форм предпочтительно использование селективных  $R_2$ -адреномиметиков, оптимально - тербуталина либо сальбутамола. В настоящее время раствор тербуталина для ингаляций через небулайзер в России не зарегистрирован, в связи с чем при использовании небулайзера при обострении БА в качестве препарата первой линии

применяют раствор сальбутамола. При использовании р<sup>2</sup>-агонистов на поздних сроках следует учитывать, что аналогичные препараты (партусистен, ротадрин) используются в акушерстве с целью профилактики преждевременных родов, и бесконтрольное использование может вызвать удлинение продолжительности родов. Из пролонгированных ингаляционных препаратов у беременных используют сальметерол (см. ниже «Ступенчатая терапия БА вне обострения у беременных»).

**Препараты теофиллина.** Клиренс теофиллина у беременных в III триместре значительно снижается, что должно учитываться при назначении препаратов теофиллина. Внутривенное введение аминофиллина (эуфиллина) при лечении обострений БА показано лишь при неэффективности ингаляций Р<sup>2</sup>-адреномиметиков (см. ниже «Ступенчатая терапия БА вне обострения у беременных»). С учетом изменений клиренса теофиллина у беременных, а также приема пролонгированных препаратов следует проводить исследование концентрации теофиллина в крови. Препараты теофиллина с постепенным высвобождением применяются при среднетяжелом течении БА (см. ниже «Ступенчатая терапия БА вне обострения у беременных»). Следует учитывать, что теофиллин свободно проходит через плаценту, поэтому его концентрация в крови плода сопоставима с материнской, что может служить одной из причин транзиторной послеродовой тахикардии новорожденного.

**Ступенчатая терапия БА вне обострения у беременных:**

Тяжести течения БА	Ступенчатая терапия
Легкое эпизодическое	Ингаляционные р <sup>2</sup> -агонисты при необходимости (оптимально - тербуталин).
Легкое персистирующее	Ингаляционный кромогликат натрия. Продолжить прием недокромила, если больная получала его до беременности с хорошим эффектом. При неэффективности заменить на ингаляционные ГКС*.
Среднетяжелое	Ингаляционные ГКС*. Продолжить прием сальметерола, если больная получала его до беременности с хорошим эффектом. При неэффективности средних доз ингаляционных ГКС* добавить пероральные. Препараты теофиллина или сальметерол.
Тяжелое	Терапия как при среднетяжелом течении + пероральные ГКС по альтернирующей схеме или ежедневно

\* Будесонид (ггальмикорт) либо беклометазон, если препарат назначается во время беременности; можно продолжить прием других ИГКС у больных, успешно контролирующихся БА до беременности; при необходимости высоких доз ИГКС предпочтительно использовать будесонид (ггальмикорт турбухалер).

**Холинотитики.** Ингаляционные формы холинотитиков не оказывают побочного действия на развитие плода, но их редко используют при лечении БА.

**ГКС.** При необходимости применения системных ГКС<sup>1</sup> у беременных не рекомендуют назначать препараты триамцинолона (вследствие высокого риска развития миопатии), а также длительно действующие препараты ГКС (дексаметазон и бетаметазон). Категорически исключено назначение депо-препаратов ГК(£ (кеналог 40, дипроспан и др.). В этом случае предпочтение отдается преднизолону либо метилпреднизолону. Связано это с тем, что у преднизолона наиболее низкий коэффициент прохождения через плаценту.

Для базисной терапии БА среднетяжелого и тяжелого течения предпочтительно использование ингаляционных ГКС. Среди имеющихся сегодня препаратов ингаляционных ГКС только пульмикорт (будесонид турбухалер) в конце 2000 г. отнесен к категории **В** (см. Приложение 2). При обследовании 2014 младенцев, родившихся у беременных больных БА, получавших пульмикорт начиная с ранних сроков беременности, было показано, что количество пороков развития у этой группы детей не превышало аналогичный показатель в популяции. По-прежнему надежным, издавна применяющимся при беременности и зарекомендовавшим себя как достаточно безопасный препарат является беклометазона дипропионат в виде дозированного аэрозоля. Прием других ингаляционных ГКС (флутиказона и флунизолида) можно продолжать во время беременности, если прием этих препаратов до наступления беременности позволял успешно контролировать течение заболевания.

*Кромогликат натрия* применяют при легком персистирующем течении БА (см. выше «Факторы, потенциально влияющие на течение БА при беременности»).

Из *муколитических средств* при беременности абсолютно противопоказаны препараты йода, нарушающие функцию щитовидной железы развивающегося плода.

*Антигистаминные препараты.* Разрешенные к применению у беременных препараты хлортриметон и хлорфенирамин в настоящее время в России не зарегистрированы. Дифенгидрамин (димедрол) и

клемастин (тавегил) относятся к категории В, однако их использование в II семестре желательно ограничить. Препараты второго поколения лоратадин и цетиризин следует назначать при неэффективности препаратов первого поколения во II и III триместрах беременности. Астемизол, терфенадин и фексофенадин беременным не назначают.

*Специфическая иммунотерапия аллергенами* в период беременности обычно не проводится.

**Обострение БА** наряду с угрозой матери несет и серьезную опасность для жизни плода, в связи с чем терапия обострений БА должна носить "своевременный и агрессивный характер. Одним из первых проявлений гипоксии может явиться тахикардия плода. Снижение  $pO_2$  в крови матери ниже 60% и  $SatO_2$  ниже 90% ассоциируется с глубокой гипоксией плода. Лечение обострений БА при беременности включает следующие мероприятия.

1. Оценка состояния: анамнез, обследование, ФВД (ОФВ<sub>1</sub>) или ПСВ, оксиметрия, оценка состояния плода.

2. Стартовая терапия:

- ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики (сальбутамол 2,5 мг через небулайзер) каждые 60-90 мин;
- кислород для поддержания  $SatO_2$  на уровне 95%;
- при улучшении состояния и ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ >70% от исходных значений больная не госпитализируется, рекомендуется повторный визит на следующий день.

3. Если при поступлении:  $SatO_2 < 90\%$ , ОФВ<sub>1</sub> < 1 л или ПСВ < 100 л<sup>1</sup>/мин, то:

- продолжить введение сальбутамола через небулайзер;
- внутривенно ввести ГКС;
- внутривенно ввести эуфиллин;
- исследовать газы крови;
- госпитализировать в отделение интенсивной терапии.

4. Если после ингаляции  $\beta_2$ -агониста ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ >40% но <70%, то:

- исследовать газы крови;
- продолжить ингаляции  $\beta_2$ -агонистов каждые 1-4 ч;
- ввести внутривенно ГКС;
- ввести внутривенно эуфиллин;
- госпитализировать в стационар.



**КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ**

allmed.pro

**ALLMED.PRO/BOOKS**

## Ведение родов у беременных, больных БА

Обострение БА во время родов отмечено лишь у 10% страдающих БА рожениц.

Во избежание осложнений при родах следует придерживаться определенных установок.

1. Регулярный контроль за состоянием плода и матери при родах. Электронное мониторирование плода проводят с момента **поступления** в родильный дом. Если БА хорошо контролируется, а больная не относится к группе риска, постоянный мониторинг плода не требуется. Во время родов постоянно проводится мониторирование плода.

У роженицы оценивают ОФВ<sup>1</sup> или ПСВ с начала родовой деятельности и каждые последующие 12 ч. При обострении БА эти показатели оценивают в динамике терапии. i

2. Больные продолжают получать базисную терапию (кромглитат, ингаляционные ГКС, пролонгированные бронхолитики), которую они получали до родов. 1

3. Если беременная ранее получала системные ГКС, назначают гидрокортизон 125 мг каждые 8 ч в течение родов, а также в течение 24 ч после рождения ребенка.

4. Адекватная аналгезия в родах уменьшает вероятность бронхоспазма. >

5. При необходимости кесарева сечения предпочтительна перидуральная анестезия, в качестве анальгетика используют фентанил. При необходимости общей анестезии в предоперационной подготовке используют атропин, обладающий бронхорасширяющим эффектом. Перед интубацией трахеи для предупреждения бронхоспазма следует провести ингаляцию сальбутамола. Для вводного наркоза рекомендуется кетамин, в качестве базисного — фторотан, из миорелаксантов рекомендуют использование пипекурониума или сукеаметония; применение мивакуриума и атракуриума вследствие гистаминвысвобождающего действия у больных БА может спровоцировать бронхоспазм.

6. Исключается применение тиопентала, который обладает гистаминвысвобождающим действием и может спровоцировать бронхоспазм, а также морфина, угнетающего дыхательный центр.

7. Для стимуляции родовой деятельности, а также при Послеродовых кровотечениях используют окситоцин. Применение препаратов F<sup>2a</sup> и эрБэметрина противопоказано.

## Грудное вскармливание

ЛС, применяемые для лечения БА, попадают в грудное молоко, однако пр<sup>^</sup>днизолон, р<sup>2</sup>-агонисты, теофиллин, кромогликат натрия не противопоказаны при грудном вскармливании. Вместе с тем попадающий с| молоком теофиллин может вызывать токсические эффекты, прежде всего возбудимость, тахикардию. Не назначают при грудном вскармливании и безопасные при беременности антибиотики-макролиды: их концентрация в молоке может превышать таковую в крови в 2—4 раза. При системном применении ГКС их следует принимать как минимум за 4 ч до кормления.

## Рекомендуемая литература

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 09.10.98 г. № 300 «Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифичеькими заболеваниями легких».
2. Фасс\пхов Р. С. Лечение бронхиальной астмы у беременных // Аллергология. 1998. | № 1. С. 32-36.
3. *Beemft N., Cochrane G.M., Milburn Heather J.* Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study// *BMJ*. 1998. V. 317. P. 856-857.
4. *KalleH B., Rydhstroem H., Aberg A.* Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 1999. V. 93. № 3. P. 39i-395.
5. *Kallep B., Rydhstroem H., Aberg A.* Asthma during pregnancy—a population based study!// *Eur. J. Epidemiol.* 2000. V. 16. № 2. P. 167-171.
6. National Asthma Education Program: Management of Asthma During Pregnancy. Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy, 1993. Publication № Nflf 93-3279.
7. The Jtee of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Position statement!// *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2000. V. 84\* № 5. P, 475-481.
8. Treating allergic rhinitis in pregnancy. Safety considerations // *Drug Saf.* 1999. V. 20i № 4. P. 361-375.

# Туберкулез и беременность

Р.Ш. Валеев

## Эпидемиология

Туберкулез — наиболее частая причина смертельных исходов от инфекции среди женщин. На 2001 г. в мире насчитывалось более 646 млн. инфицированного туберкулезом женского населения, 3,1 млн. женщин ежегодно заболевают туберкулезом, от туберкулеза ежегодно погибает более 1 млн. женщин. В последнее десятилетие появились сообщения о высокой частоте выявления туберкулеза у беременных и родильниц [1], особенно у многорожавших женщин Средней Азии и **Казахстана**.

Среди больных легочным туберкулезом беременных бакт4риовыделение отмечено в 32,8% случаев. В большинстве **наблюдений** (80%) туберкулез выявляют в первой половине беременности. Как ^травило туберкулез у большинства беременных женщин представлен^ в виде ограниченных форм: односторонний процесс с поражением одной доли легкого выявлен в 68% случаев; более одной доли легкого -j- в 19%; двухсторонний процесс в пределах доли легкого — в 5% и распространенный двухсторонний процесс — в 5%. Выраженные клинические проявления интоксикации отмечены в 47% наблюдений, слабр выраженные — в 29%, клинические проявления отсутствовали в 24% [2].

Частота туберкулеза у беременных и родивших женщин в 1,5|-2,5 раза превышает общую заболеваемость туберкулезом у женщин и имеет тенденцию к нарастанию. Причем у заболевших в период беременности и вскоре после родов часто выявляют острые, нередко **осложненные** формы туберкулеза, близкие по генезу к первичным. Повышенная заболеваемость туберкулезом у беременных объясняется, помимо особенностей изменений в организме у женщин в период беременности, и неблагоприятной социально-экономической и эпидемической обстановкой. Способствующим фактором в этом являются специфические неактивные изменения в легких, контакт с больным туберкулезом, хронические неспецифические заболевания органов дыхания,

злоупотребление алкоголем. Этим женщин рекомендуется отнести к группе риска по развитию туберкулеза.

В связи с этим постановлением Правительства Российской Федерации от 15 декабря 2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона "О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации"<sup>1</sup>» лица, проживающие совместно с беременными, должны в обязательном внеочередном порядке проходить профилактический медицинский осмотр (рентгенографию органов грудной клетки) в целях выявления туберкулеза.

Сочетание туберкулеза любой локализации с беременностью ставит перед врачами ряд проблем: с одной стороны, влияние беременности, родов, послеродового периода и лактации на течение туберкулезного процесса, с другой — влияние туберкулеза на течение беременности и родов, здоровье новорожденного и родильницы.

В настоящее время в связи с резким увеличением заболеваемости туберкулезом особое значение приобретают диагностика, терапевтическая тактика и профилактика его во время беременности.

Туберкулез у беременных возникает на фоне снижения специфического иммунитета, ввиду чего отмечается высокий удельный вес заболеланий из туберкулезных очагов.

Беременность предъявляет ряд требований к функциям различных органов в связи со значительными обменными и эндокринными изменениями в организме женщины вследствие включения плаценты как активного гормонального органа в общий гомеостаз и самого плода.

Масса тела прогрессивно растет: за период беременности прибавка составляет в среднем 10—11 кг.

Особое значение для фтизиатров имеет субфебрильная температура в период беременности. До 5-го месяца беременности (до наступления дегенерации желтого тела) у большинства беременных отмечается субфебрилитет, который объясняется центральными (гштоталамически-ми) механизмами, раздражением терморегулирующего центра гормонам желтого тела [3].

Сдвиги со стороны белой крови проявляются небольшим лейкоцитозом (0 000—16 000), увеличением числа молодых форм и нейтрофилов. Цветной показатель высокий и равен 0,9. У большинства беременных отмечается ускорение СОЭ (до 15—25 мм), отражающее асеп-

тический распад белков. Со второй половины беременности *часто* наблюдается небольшая гипохромная анемия.

Кроме того, у беременных происходит ряд функциональных **наруше-**ний вегетативной нервной системы, появляется большая нагрузка на сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы (почки), а сам туберкулезный процесс может способствовать ослаблению организма, снижению адаптивных процессов. В этой ситуации сама беременность может способствовать активации туберкулезного процесса.

Обострение туберкулеза легких в период беременности возможно до 63,3% при диссеминированной форме; до 75% — после перенесенного экссудативного плеврита и до 60,8% - при неэффективности проводимой терапии. Обострение или рецидив процесса чаще отмечают в начале беременности; далее при сроках 16-18 нед, когда в организм беременной включается плацента как мощный эндокринный орган и создающая третий круг кровообращения; и наконец на 5-8-е су-ки после родов с учетом большой нагрузки на организм роженицы и в период лактации.

Необходимо иметь в виду, что даже небольшое обострение туберкулезного процесса в период беременности протекает с выраженными общими симптомами: ухудшением общего состояния, повышением температуры, слабостью, снижением массы тела и другими проявлениями интоксикации,

Острые и подострые формы диссеминированного туберкулеза легких, туберкулезный менингит бурно протекают после аборта, и (поэтому врачи бывают вынуждены рекомендовать сохранение беременности. Эти больные должны подвергаться активной антибактериальной терапии в период беременности до родов при тщательном наблюдении фтизиатрами.

Правильно скоординированная работа врачей женских консультаций и противотуберкулезных учреждений может способствовать своевременной диагностике туберкулезного процесса у беременной и решению вопроса о возможности продолжения или прерывания беременности.

Эффективное лечение больных туберкулезом беременных и большинстве случаев дает возможность довести их до благополучных родов. Лечение избавляет многих женщин, больных туберкулезом от не-



необходимости прерывать беременность. Это особенно важно во второй ее **половине**, когда прерывание связано с серьезными оперативными вмешательствами и осложнениями для больной.

Возможности ранней диагностики легочного туберкулеза и эффективности современных методов лечения являются основанием для пересмотра сложившихся представлений в отношении продолжения или прерывания беременности при наличии туберкулезного процесса в **различных** органах, и в частности в легких.

Это **Обусловлено** тем, что современные методы диагностики дают возможность распознать туберкулез на более ранней фазе развития, а **мощные** терапевтические средства в комплексе с санитарно-гигиеническим [режимом, проводимым в специальных противотуберкулезных учреждениях или на дому, позволяют рассчитывать на излечение от **туберкулеза** или на ликвидацию обострения.

Своевременное выявление туберкулеза во время беременности позволяет шровести полноценное лечение, добиться выздоровления женщин и рождения здорового ребенка.

## Особенности диагностики туберкулеза у беременных

В случае подозрения на туберкулез легких беременные подвергаются рентгенологическому методу исследования независимо от сроков **беременности**.

Кроме того, рентгенологическому методу обследования легких могут быть подвергнуты женщины на любых сроках беременности, особенно при появлении жалоб на общую слабость, кашель, повышение температуры и др. От результатов обследования зависит дальнейшая **тактике** ведения беременности. При наличии кашля с мокротой необходимо! трехкратное исследование мокроты, окрашенной по Циль—Нильсену, на микобактерии туберкулеза.

Рентгенологическое обследование легких беременным необходимо проводить в прямой проекции, при этом рентгеновское облучение плода в <sup>1</sup>10 раз меньше, чем грудной клетки матери. Кроме того, необходимо (использовать прорезиненный фартук для защиты плода. В настоящее время доступно обследование на малодозных цифровых установках десяти раз снижающих дозу облучения.



**КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ**

allmed.pro

**ALLMED.PRO/BOOKS**

## Клинические особенности туберкулеза у беременных

В период беременности возможно обострение туберкулезного процесса любой локализации. Обычно это наступает с 5-й недели беременности до 4-го месяца, хотя возможно и на любых сроках беременности. Больных беспокоит лихорадка, признаки туберкулезной интоксикации (потливость, частый пульс, потеря аппетита и др.). Необходимо помнить о возможности развития милиарного туберкулеза и туберкулезного менингита во время беременности, при этом менингеальные симптомы могут быть приняты за проявления преэклампсии (тяжелого позднего гестоза). В этих случаях необходима срочная консультация невропатолога, окулиста, и при малейшем подозрении на туберкулезный менингит необходимо срочное проведение люмбальной пункции для подтверждения диагноза.

Считается, что туберкулезный менингит, возникший в период гестации, протекает тяжелее, чем вне беременности, что объясняют перестройкой эндокринной и иммунной систем организма [3].

Беременные за 2 нед до родов при любой форме туберкулеза легких и туберкулезного процесса в других органах должны быть госпитализированы в палату беременных специализированного родильного дома или во 2-е отделение родильного дома общего профиля. При этом при сочетанном заболевании туберкулезом легких и почек роды должны быть проведены в присутствии уролога для своевременного оказания урологической помощи.

## Показания к прерыванию и сохранению беременности при туберкулезе

Вопрос о сохранении или прерывании беременности при наличии туберкулеза легких может быть правильно разрешен только с учетом всех возможностей лечения, а также с учетом условий труда и быта женщины; сам по себе факт обнаружения или наличия туберкулеза у беременной женщины недостаточен для решения обсуждаемого вопроса.

Успешное развитие и введение в лечебную практику эффективных терапевтических средств должны направлять врачебную мысль преж-

де всего на возможность излечения беременной женщины от туберкулеза и на предупреждение заболевания туберкулезом ребенка.

При решении вопроса о продолжении беременности необходимо исходит\* из возможности влияния туберкулезного процесса матери и антибактериальной терапии на развитие плода, а в дальнейшем и на ребенка;.

За последние годы в связи с возможностями проведения антибактериальной терапии беременным, страдающим туберкулезом, врачебная тактика' в отношении прерывания беременности в ранних и поздних сроках 'изменилась. Вопрос о прерывании беременности должен решаться индивидуально с учетом активности, клинической формы и фазы туберкулезного процесса, срока беременности, акушерского анамнеза (наличия детей), результатов проводимой терапии, переносимости антибактериальных препаратов и желания иметь ребенка.

На основании вышеизложенного показаниями для продолжения беременности являются следующие процессы.

1. Клиническое излечение туберкулеза без выраженных остаточных изменений.

2. М^яые формы активного туберкулеза легких без деструкции на фоне противотуберкулезного лечения.

3. Эффективность противотуберкулезной терапии при очаговых, инфильтративных и диссеминированных формах туберкулеза.

4. Туберкулез легких, выявленный во второй половине беременности, когда прерывание ее чревато различными осложнениями.

5. Эккхудативный плеврит. При проведении лечения во время беременности он обычно протекает благоприятно.

6. При диссеминированном туберкулезе легких беременность можно сохранить, если процесс протекает с нерезко выраженными симптомами'интоксикации и только в тех случаях, когда женщина настаивает на ее сохранении. В этих случаях необходимо активное, длительное лечение антибиотиками и химиопрепаратами в противотуберкулезном стационаре.

7. Активный, далеко зашедший, распространенный туберкулез легких в сочетании с туберкулезом гортани или другими внелегочными **формами** туберкулеза, выявленными при больших сроках беременности, так как операция прерывания беременности может привести к тя-

жельш последствиям. В этих случаях необходимо проводить интенсивную антибактериальную терапию и довести беременность до конца.

8. Наличие в анамнезе беременной операции торакопластики со стойкой компенсацией и отсутствием рецидивов в течение 2 лет.

9. Клинически излеченный генитальный туберкулез. Возникновение беременности при этой локализации туберкулеза дает право думать об ограничении или ликвидации процесса в половой сфере.

Тактика ведения беременных при наличии в анамнезе туберкулеза заключается в следующем: минимальный промежуток между беременностями и родами у больных с туберкулезом должен быть не менее 2—3 лет.

На основании результатов наблюдений за больными, которым было произведено прерывание беременности, можно заключить, что такое вмешательство рекомендуется лишь при прогрессировании процесса, поскольку оно безразлично для больной туберкулезом. Прерывание беременности считается необходимой мерой при:

- безуспешной терапии; |
- тяжелом прогрессирующем и распространенном туберкулезе легких и гортани; |
- туберкулезном менингите; |
- милиарном туберкулезе.

Прерывание беременности в сроки от 3 до 7 мес показано при тех формах активного туберкулезного процесса, когда лечение, предпринятое до или во время беременности, оказалось неэффективным. Прерывание беременности в поздние сроки допускается только в исключительных случаях — при распространенных, прогрессирующих процессах, так как при деструктивных процессах (фиброзно-кавеунозных формах) неизбежно инфицирование и заболевание **новорожденного**.

Мы полагаем, что при решении вопроса о возможности продолжения беременности при наличии туберкулезного процесса в легких и других органах необходимо исходить прежде всего из активности и тяжести основного заболевания и эффективности проводимой терапии. При этом следует учитывать, что беременность предъявляет ряд новых требований к функциям различных органов в связи со значительными изменениями обменных процессов и эндокринной системы вследствие включения плаценты как активного гормонального органа в общий гомеостаз [4].

Для прерывания беременности выделяют следующие показания.

1. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких и кавернозный туберкулез легких - при любом сроке беременности. Необходимо помнить, что прерывание беременности в большие сроки обычно приводит к усугублению основного заболевания и возможности бронхиального обременения. При отказе больной от прерывания беременности необходимо проведение антибактериальной терапии на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде. Однако следует настойчиво рекомендовать прерывание беременности при этих процессах, если беременность не превышает **12–14** нед.

2. Хронический гематогенно-диссеминированный туберкулез. При таком процессе прерывание беременности показано при любом сроке беременности. Необходимо отметить, что в настоящее время такая форма туберкулеза встречается крайне редко.

3. Сочетание туберкулеза с легочно-сердечной недостаточностью, диабетом и другими хроническими заболеваниями.

4. Впервые выявленный очаговый, инфильтративный диссеминированный туберкулез легких и внелегочный туберкулез с тенденцией к прогрессированию процесса на фоне лечения и наличием лекарственной устойчивости.

5. Цирротический туберкулез легких с явлениями легочно-сердечной недостаточности.

6. Туберкулез мочевыделительной системы, протекающий на фоне хронической почечной недостаточности **1–3** степени. Эти больные заслуживают особого внимания. Сочетание этого заболевания с **беременностью** неблагоприятно в связи с тем, что сама беременность увеличивает нагрузку на почки. При настойчивом желании женщины иметь ребенка необходимо учитывать форму, фазу заболевания и функциональную способность почек. Больные должны находиться под **наблюдением** акушера и фтизиогинеколога и рожать в специализированном родильном доме, где в штате есть уролог, так как во время родов и в послеродовом периоде может потребоваться неотложная специализированная помощь.

7. Предстоящее хирургическое лечение по поводу туберкулеза.

8. Тяжелый прогрессирующий костно-суставной туберкулез в первые **3** мес.

9. При активном туберкулезе легких и гортани, а также при ^беркулезном менингите и милиарном туберкулезе прерывание беременности показано в сроки только до 3 мес беременности на фоне **интенсивной** антибактериальной терапии. Прерывание беременности при этих процессах во второй половине беременности может привести к тяжелым исходам для беременной.

Таким образом, причины для прерывания беременности разнообразны, и поэтому их невозможно предусмотреть в какой-либо официальной инструкции.

## Лечение беременных, I больных туберкулезом

На основании наших длительных клинических наблюдений при прогрессирующих функциональных и анатомических изменениях в легких мы пришли к убеждению, что прерывание беременности в большие сроки может вызвать у этих больных весьма тяжелые обострения туберкулезного процесса. Поэтому в данных случаях!следует проводить лечение антибактериальными препаратами и доводить беременность до конца.

Нелеченный туберкулез у беременной женщины опасен для плода гораздо больше, чем противотуберкулезное лечение матери.

В период беременности и лактации в антибактериальной |ерапии нуждаются следующие больные:

- с активным туберкулезом легких в период беременности;
- с диагностированным активным туберкулезом в конце беременности или в послеродовом периоде;
- с обострением или рецидивом туберкулезного процесса в {период беременности.

Самым сложным в лечении туберкулеза в период беременности и лактации является выбор антибактериальных препаратов. Необходимо отметить трудности лечения туберкулеза в период беременности в связи с плохой переносимостью антибациллярных препаратов. При применении рифампицина в начале беременности возникает угроза выкидыша, а в последние месяцы препарат токсичен для (печени матери и плода. С этой точки зрения можно использовать рифабутин, так как его применяют в меньшей дозировке, и, соответственно, он

менее токсичен для печени. К сожалению, беременным можно назначать далеко не все препараты, так как ряд препаратов являются токсичными либо оказывают тератогенное действие. Вопросы подбора **препаратов** для лечения беременных, больных туберкулезом, акушерам-гинекологам необходимо согласовывать со фтизиатрами, так как за последние годы пересматриваются вопросы о противотуберкулезных препаратах.

Стрептомицин проникает через плаценту в ткани эмбриона со 2-го месяца беременности и содержится в них в той же концентрации, что и в организме матери. Препарат оказывает влияние на вестибулярный аппарат плода, а у новорожденных снижает слух, возможно и наступление глухоты. Поэтому применение стрептомицина и **других** аминогликозидов во время беременности и в период вскармливания новорожденного ввиду его токсичности для слухового и вестибулярного аппаратов не рекомендуется.

*Этионамид, протионамид* оказывают тератогенное действие, в связи с чем в первую половину беременности их не назначают. При необходимости возможно назначение их во второй половине беременности.

*Циклосерин, пиразинамид* во время беременности и в период кормления новорожденного не назначают. Эти препараты еще недостаточно изучены для назначения их беременным.

Наиболее часто больным назначают следующие препараты.

1. Изониазид с учетом его проникновения через плацентарный барьер рекомендуется в сочетании с витамином В<sub>6</sub>, тем более, что уровень В<sub>6</sub> в эритроцитах беременных снижен. Для восстановления интраэритроцитарного баланса В<sub>6</sub> необходимой дозой считается 4 мг/сут. Перспективно использование феназида, который содержит в себе железо. Он обладает лучшей переносимостью по сравнению с изониазидом.

2. Рифабутин в дозе 0,15-0,3 мг/кг в сутки является перспективным препаратом в лечении туберкулеза у беременных. Рифампицин назначается (в дозе 10 мг/кг. Однако мы рекомендуем воздержаться от назначения рифампицина и рифабутина в первые 3 мес беременности из-за возможности повышения тонуса матки и угрозы выкидыша.

3. Этамбутол — малотоксичный препарат, назначается в обычных дозах + 20 мг/кг.

## Ведение родов у больных туберкулезом I

При тяжелых формах туберкулеза с наличием легочно-сердечной недостаточности в первом периоде родов вопрос решается в пользу кесарева сечения |

При несвоевременном отхождении вод или слабости родовой деятельности необходима своевременная стимуляция родов. |

Во втором периоде родов у больных с кавернозной формой туберкулеза легких, со свежим инфильтративным и диссеминированным процессом или при наличии легочно-сердечной недостаточности рекомендуется выключение второго периода родов. Это же необходимо при родоразрешении больных с искусственным пневмотораксом, при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза, а также при наличии межплевральных спаек с целью предупреждения возможности их разрыва при потугах. |

В третьем периоде родов - профилактика кровотечения.

Дети от матерей с тяжелым туберкулезным процессом рождаются как правило с малой массой тела, ослабленными.

В связи с туберкулезной интоксикацией возможна антенатальная смерть плода или рождение ослабленных детей, которые при неблагоприятных условиях могут заболеть туберкулезом.

Кроме того, антенатальная смерть плода возможна при активном туберкулезе в связи с переходом микобактерий туберкулеза от матери через планценту. Микобактерий попадают в отпадающую оболочку, затем в межворсисные пространства и проникают в строму ворсин и в сосудистую сеть плода |

Инфицирование ребенка возможно и при контакте с больной матерью в послеродовом периоде. |

Необходима изоляция новорожденных от матерей с активным туберкулезом любой локализации при бацилловыделении после (первичной обработки (через 10—15 мин после рождения) сроком на 6—8 нед. Все новорожденные от матерей, больных туберкулезом, должны быть вакцинированы БЦЖ или БЦЖ-М в зависимости от состояния новорожденного !

Родильница с активным туберкулезом должна быть переведена для лечения в туберкулезный стационар. 1

- Не разрешается кормление грудью при
- выделении микобактерий туберкулеза;
  - активном туберкулезе, выявленном в конце беременности или в послеродовом периоде;
  - больном с обострением или рецидивом туберкулеза во время **беременности.**

Выделяют группы повышенного риска по обострению туберкулезного **процесса** во время беременности.

1. Беременные, которые недавно перенесли туберкулезное заболевание (не менее 1 года после окончания лечения).

2. Беременные после операций, произведенных по поводу туберкулеза (не менее 1 года).

3. Беременные, имевшие в анамнезе туберкулезный процесс различной Локализации, в возрасте моложе 20 и старше 35 лет.

4. Беременные, имевшие в анамнезе распространенный туберкулезный прщесс независимо от его фазы.

5. Беременные молодого возраста, имеющие контакты с больными туберкулезом.

## **О р г а н и з а ц и о н н ы е в о п р о с ы**

1. Обо всех беременных, больных туберкулезом, а также наличии контакт J беременных с больными туберкулезом противотуберкулезные **диспансеры** должны сообщать в районные женские консультации, а при выявлении туберкулезного процесса у беременной в женской консультации о них должны сообщать в противотуберкулезный диспансер.

2. Обязательны преемственность и тесный контакт в работе женской консультации и противотуберкулезных диспансеров при лечении и диспансерном наблюдении за беременными.

3. Беременные с туберкулезным процессом любой локализации должны|быть освобождены в самом начале беременности от физической работы, ночных смен и сверхурочных работ.

!

## **Список литературы**

1. *Фиш&р Ю.Я., Оборотистова А.Н., Врио Г.Б.* // Акуш. и гинекол. 1995. № 6. С. 40МЗ.

2. Цишкевич Ф.К., Гельберг И.С, Костюкович Г.И. // Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии: Сб. науч. тр. Минск, 1990. С. 171-182. |
3. Деева С, Маркова Е.Н., Алексеева А.Ю., Деева И.А. Нервная система и беременность. Рязань, 1996. |
4. Петченко А.М. Физиологические изменения в организме женщины при беременности: Рук. по акушерству и гинекологии. М.: Медицина, 1996. Т. II. Кн. I. С. 168-198. |



## **Категории риска ЛС для беременных, 1 установленные FDA (1998)**

- Категория А Адекватные исследования по применению у беременных женщин не выявили риска для плода в I триместре и отсутствуют доказательства риска в последующих триместрах
- Категория В В исследованиях на животных риск неблагоприятного воздействия на плод не выявлен, но адекватные исследования на беременных женщинах не проводились
- 1 или в исследованиях на животных выявлено побочное воздействие, но адекватные исследования на беременных женщинах не выявили риска для плода в I триместре и отсутствуют доказательства риска в последующих триместрах
- Категория С ЛС, у которых при исследовании на животных выявлены побочные эффекты, но данные об адекватных клинических исследованиях отсутствуют. Возможная польза применения у беременных может превышать риск, или отсутствуют как адекватные исследования по влиянию в репродуктивный период на животных, так и клинические исследования
- Категория D Препараты с доказанным побочным действием для человека, при этом возможная польза применения этих ЛС у беременных допускает их применение, несмотря на риск
- Категория X При исследованиях на животных и людях препарат оказывает тератогенное действие, при применении у беременных риск преобладает над пользой





## Категории риска для некоторых препаратов при беременности!

(данные Physicians' Desk Reference, ed. 52. Montvale, NJ, Medical Economics Company, 1998)

### НПВП

Ацетаминофен	NR	Ибупрофен	NR	Напоксен	NR
Ацетилсалициловая кислота (D в III триместре)	C	Индомегацин	NR	Оксaproзин	C
Холина магния салицилат	C	Кетопрофен	NR	Пироксикам	NR
Диклофенак	B	Кеторолак	C	Салсалат	C
Дифлунизал	c	Магния салицилат	NR	Салицилат натрия	NR
Этодолак	c	Меклофенамат	NR	Сулиндак	NR
Фенопрофен	NR	Мефенаминовая кислота	C	Толметин	C
Флурбипрофен	B	Налбуметон	C		

### Противовирусные

Фамцикловир	в	Ганцикловир	C	Ставудин (d4li)	C
Амантадин	c	Ламивудин	C	Валацикловир	B
Ацикловир	c	Рибавирин	X	Залцитабин (d C)	C
Диданозин (ddl)	в	Римантадин	C	Зидовудин (A^T)	C
Фоскарнет натрия	c	Саквинавир	в		

### Стимуляторы ЦНС

Амфетамин	c	Диэтилпропион	B	Пемолин	B
Бензфетамин	X	Феифлурамин	C	ФендиметразиН	NR
<i>Кофет</i>	c	<i>Метамфегамин</i>	C	<i>Фвнтирамин</i>	Ж
Декстроамфетамин	c	Метилфенидат	NR		

### Антибактериальные препараты

Аминогликозиды (большинство)	D	Диритромицин	C	Полимиксин Ц	NR
Азитромицил	B	Эритромицин	B	Рифабутин j	B
Азтреонам	B	Фторхинолоны (большинство)	C	Спектиномицин	NR
Бацитрацин	NR	Имипенем	c	Сульфонамида!	C
Цефалоспорины	B	Линкомицин	NR	Тетрациклины', (большинство^	D
Хлорамфеникол	NR	Метанамин	C	Триметоприм	C
Кларитромицин	C	Нитрофурантоин	B	Триметрексат	D
Клиндамицин	NR	Пенициллины (большинство)	B	Ванкомицин	C

**Бронхолитики**

СальбутаБюл	C	Этинорэпинефрин	C	Пирбутерол	C
Аминофшцин	C	Ипратроггиум	B	Сальметерол	C
Битолтерс-л	C	Изоэтарин	NR	Тербуталин	B
Дифиллйн	c	Изопротеренол	C	Теофиллин	C
Эфедрин;	c	Метапротеренол	C		
Эпинефрин (адреналин)	c	Окстрифиллин	C		

**Холинолятики**

Атропин	C	Гиосцианин	C		
Дицикло^ин	B	Скопаламин	C		

**Адреномиметики, симпатомиметики**

Фенэфедрин	C	Псевдоэфедрин	C		
------------	---	---------------	---	--	--

**Антигистаминные**

Астемизол	C	Ципрогептадин	B	Фексофенадин	C
<b>Азадин</b>	B	Дексхлорфенирамин	B	Тримепразин	NR
Бромфенирамин	C	Дифенгидрамиц	B	Трипеленамин	NR
Цетиризин	B	Метдиоазин	B	Трипрофилин	C
Хторфенирамин	B	Прометазии	NR		
Клемастин	B	Терфенадин	C		

**Назальные формы**

Бекломефюон	C	Флунизолид	C	Тетрагидрозолин	C
Будесонйд	C	Флутиказон	C	Триамцинолон	C
ДексамеТазон	C	Нафазолин	NR	Ксилометазолин	NR
Эфедрин]	NR	Оксиметазолин	NR		
Эпинефрин	NR	Фенилэфрин	NR		

**Отхаркивающие, противокашлевые**

Бензоат	C	Декстрометорфан	C	Гидроморфон	C
Кодеин	C	Гвайфенезин	C		

**Респираторные препараты**

Беклометазон	NR	Флунизолид	C	Монтелукаст	B
Будесонйд	B*	Флутиказон	C	Зафирлукаст	B
Кромоглициевая кислота	B	Недокромил	B		
Дексаметкзон	NR	Триамцинолон	C		

**Анксиолитики**

Алпразолам	D	Гидроксизин	NR	Празепам	NR
Буспирон	B	Лоразепам	NR	Наркотики и опиоидные анальгетики (большинство)	C
Хлордиазепам	NR	Мепрабомат	NR		
Хлоразепат	NR	Мидазолам	D		
ДиазепаУ	NR	Оксазепам	NR		

**Седативные снотворные**

Амобарбитал	D	Этхлорвинол	C	Темазепам	X
Апробарбитал	D	Флуразепам	NR	Триазодам	X
Бутабарбитал	D	Пентобарбитал	D	Золпадем	B
Хлоралгидрат	C	Квазепам	X		
Эстазолам	X	Секобарбитал	D		

**Антидепрессанты**

Амитриптилин	NR	Имипрамин	NR	Фенелзин	C
Бупропион	B	Малротилин	B	Сертралин	B
Дезипрамин	NR	Нефазодон	C	Транципром <sup>н</sup>	NR
Доксепин	NR	Нортриптидин	NR	Тразодон 1	C
Флуоксетин	B	Пароксетин	B	Венлафаксин	C

**Кортикостероиды (большинство) NR**

Флудрокортизон	c	Триамцинолон	C	Топические j стероиды ,	C
----------------	---	--------------	---	----------------------------	---

**Другие стероиды**

Даназол	D	Станазолол	D	• — 1 — 1	
---------	---	------------	---	-----------	--

**Другие средства, влияющие на ЦНС**

Никотинсодержащая полакрилксевая резинка	C	Никотин трансдермальный	D	Суматрипта <sup>^</sup>	C
---	---	----------------------------	---	-------------------------	---

**Местные противоифекционные**

Ацикловир	C	Эконазол	C	Неомицин [	NR
Бацитрацин	NR	Эритромицин	B	Нистатин	NR
Хлорамфеникол	NR	Гентамицин	NR	Сульфадиазин серебра	B
Клиндамицин	B	Кетоконазол	C	Тербинафин	B
Клотримазол	B	Метронидазол	B		
Иммунные сыворотки	C	Мупироцин	B		

**Глазные средства**

Дексаметазон	C	Левакабастин	C	Оксиметазолин	C
Диклофенак	B	Лодоксамид	B	Преднизолон	C
Кеторолак	C	Нафазолин	C	Тетрагидрозолин	C

**Вакцины и анатоксины**

БЦЖ	C	Корь, паротит, краснуха	C	Грипп 1	C
Холера	C	Чума	C	Желтая	C
Дифтерия и столбняк	C	Полиомиелит	C	лихорадка	
Гепатит А	C	Бешенство	C	1	
Гепатит В	C	Столбнячный анатоксин	C		
Японский энцефалит	C				

Обозначения NR - нет данных

\* С 2000 г отнесен к категории B

Научно-практическое медицинское издание

**В.В. Архипов, Р.Ш. Валеев, А.Ш. Махмутходжаев,  
Л.М. Огородова, Е.Л. Тимошина, Р.С. Фассахов, А.Н. Цой**

## **Заболевания легких при беременности**

Под редакцией

**АХ Чучалина, В.И. Краснопольского, Р.С. Фассахова**

Технический редактор Н.Л. Хлебов

Верстка, корректура А.И. Кулебякин

Художник Б.А. Пирожков

ООО «Издательство «Атмосфера»,  
101485 г. Москва, ул. Селезневская, д. 116  
тел./факс: (095) 973-14-16  
Лицензия ИД № 06062 от 16.10.2001 г.

Подписано к печати 29.10.2002 г.

Формат 60 x 90 **Vi6**

Печать офсетная

Печ. л. 5,5

Тираж 2000

Заказ 821

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленных  
ООО «Издательство «Атмосфера» диапозитивов  
в ООО «Типография Полимаг»  
127247 г. Москва, Дмитровское шоссе, 107