

## ГЛАВА 1. ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

А.И. Синопальников

### CHAPTER 1. COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN PREGNANT WOMEN

Alexander I. Sinopalnikov

Внебольничная пневмония (ВП) является самым распространенным и потенциально фатальным из числа неакушерских инфекционных заболеваний у беременных. Несмотря на то, что в последнее время получены противоречивые свидетельства распространенности пневмонии и тяжести ее течения и исходов у беременных и пациентов в общей популяции, очевидно, что данное заболевание оказывает неблагоприятное воздействие на организмы матери и плода, обуславливая, например, более частое развитие преждевременных родов [1].

#### Эпидемиология

Распространенность пневмонии у беременных варьируется в широких пределах, что во многом зависит от известных различий между исследованиями и временем их проведения. Если суммировать доступные эпидемиологические данные, то обнаруживается следующая закономерность: до 1970-х гг. заболеваемость пневмонией у беременных составляла порядка 6 : 1 000 (6‰); в последующие два десятилетия этот показатель неуклонно снижался; однако в настоящее время вновь отмечен его рост, что связывается с увеличением числа женщин, беременность у которых протекает на фоне хронических заболеваний внутренних органов, включая иммунодефицитные, а также наркомании и т. д. (табл. 1). Здесь следует учитывать и возможность развития заболевания в послеродовом периоде, при этом вероятность развития пневмонии в случаях кесарева

сечения в 2 раза превосходит таковую при родоразрешении *per vias naturales*.

#### Патогенез

Обсуждение вопросов патогенеза ВП у беременных уместно начать с представленного *C.L. Mendelson* оригинального описания аспирации желудочным содержимым во время схваток, обусловливавшей в прошлом ~ 2% летальных исходов среди рожавших женщин (т. н. кислотно-аспирационный пневмонит) [29]. Беременная в принципе предрасположена к аспирации в силу повышения внутрижелудочного давления по мере увеличения размеров матки, релаксации гастроэзофагеального сфинктера из-за повышения концентрации циркулирующего в крови прогестерона, а также замедленного опорожнения желудка. Эти факторы, а также используемые при схватках седативные и анальгезирующие лекарственные средства (ЛС), энергичная абдоминальная пальпация способствуют аспирации. Спинальная анестезия при кесаревом сечении вызывает угнетение кашлевого рефлекса в течение по меньшей мере 4 ч, что повышает риск аспирации. Впрочем, предпринимаемые в последние годы усилия, направленные на профилактику аспирации у рожавшей, дали свои результаты: если в середине прошлого века частота этого осложнения составляла 1 : 667 родов *per vias naturals*, то в наши дни аспирация осложняет естественное родоразрешение существенно реже (1 : 6 000).

Таблица 1. Распространенность пневмонии у беременных

Авторы, год	Заболеваемость, ‰	Материнская смертность, %	Преждевременные роды, %
Finland M., Dublin T.D., 1939 [2]	6,3	24	43
Hopwood H.G., 1965 [3]	8,5	8,7	НД
Benedetti T.J. et al., 1982 [4]	0,44	0	15
Madinger N.E. et al., 1989 [5]	0,78	4	43
Berkowitz K., LaSala A., 1990 [6]	2,72	0	6
Munn M.B. et al., 1999 [7]	2,7	НД	НД
Yost N.P. et al., 2000 [8]	1,5	0	13
Jin Y. et al., 2003 [9]	1,47	НД	НД

Примечание: НД – нет данных.

Помимо указанных факторов риска развития пневмонии у беременных следует указать на имеющее место во II и III триместрах угнетение материнского клеточного иммунитета, включающее снижение лимфоцитарного пролиферативного «ответа», падение активности естественных киллеров, ограничение пула циркулирующих Т-хелперов, уменьшение лимфоцитарной цитотоксической активности, а также способность трофобласта продуцировать вещества, блокирующие распознавание матерью антигенов гистосовместимости плода. Гормональные изменения, сопровождающие естественное течение беременности, включая повышение уровня прогестерона, человеческого гонадотропина,  $\alpha$ -фетопротеина и кортизола, могут также угнетать клеточный иммунитет. Все указанное выше может способствовать развитию ряда специфических инфекций, включая вирусные, грибковые, микобактериальные. Некоторые физиологические изменения, закономерно наблюдаемые в период беременности, – высокое стояние диафрагмы (на ~ 4 см), снижение функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), повышение потребления кислорода, гиперволемиа легких – также могут способствовать более тяжелому / осложненному течению пневмонии. В частности, эти факторы затрудняют отхождение бронхиального секрета и способны усугубить наблюдаемую при легочной инфекции обструкцию воздухоносных путей.

## Этиология

Эпидемиологические исследования по изучению этиологии ВП у беременных свидетельствуют о сходстве перечня видов микроорганизмов с таковыми, вызывающими заболевания у небеременных взрослых. Впрочем, необходимо упомянуть, что в большинстве своем эти исследования были обсервационными и, как правило, ретроспективными и проводились с использованием только рутинных методов микробиологической диагностики (культуральные исследования мокроты, гемокультура).

Абсолютное большинство результатов проведенных исследований свидетельствует о доминирующей роли пневмококка в этиологии ВП у беременных [4–6, 10, 11] (табл. 2). Среди потенциальных возбудителей ВП у беременных особое место занимает вирус гриппа А, что объясняется более высокой летальностью при гриппе, по сравнению с небеременными женщинами [12], достигавшей при пандемии «испанского» гриппа в 1918 г. 30–50% [11, 13]. В разгар пандемии «азиатского» гриппа (1957–1958 гг.) ~ 10% всех летальных исходов приходилось на беременных, и практически каждая вторая из умерших женщин детородного возраста была беременна [14]. Во время пандемии «свиного» гриппа H1N1 (2009–2010 гг.) беременные рассматривались как самостоятельная группа риска неблагоприятных исходов заболевания, что характеризовалось более высокими показателями летальности (относительно общей популяции), возросшим числом преждевременных родов и *caesarea*

Таблица 2. Этиология внебольничной пневмонии у беременных

Возбудители	%
<b>Бактериальные возбудители</b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17
<i>Haemophilus influenzae</i>	6
<i>Staphylococcus aureus</i> *	1,2
<i>Enterobacteriaceae</i>	1,2
$\beta$ -гемолитические стрептококки группы А	0,6
<b>«Атипичные» возбудители</b>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3
<i>Legionella spp.</i>	1,2
<b>Вирусы</b>	
Вирусы гриппа А или В	2
Вирус кори	0,6
Вирус ветряной оспы	3
<b>Прочие возбудители</b>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,2
<i>Mycobacterium avium complex</i>	0,6
<i>Pneumocystis jirovecii</i> **	0,6
Возбудитель не установлен	61

Примечание: \* – включая штаммы, устойчивые к метициллину и оксациллину; \*\* – у ВИЧ-инфицированных женщин.

*section*, выполнявшихся по неотложным показаниям, а также увеличением случаев антенатальной гибели плода [15, 16]. Обсуждавшаяся выше предрасположенность беременных к аспирации и, как следствие, к развитию кислотно-аспирационного пневмонита (синдром Мендельсона) объясняет возможное участие анаэробов и грамотрицательных энтеробактерий в развитии пневмонии [17].

Поскольку беременные женщины ранее подвергались повышенному риску тяжелой материнской и неонатальной заболеваемости и смертности от вирусных респираторных инфекций, то очевидным был интерес к анализу возможных осложнений матери, плода и новорожденного в период пандемии COVID-19. При этом были установлены определенные закономерности. Так, у беременных с COVID-19 симптомы проявляются реже, чем у небеременных женщин, причем почти в  $\frac{3}{4}$  случаев заболевание протекает бессимптомно. При симптоматическом течении COVID-19 у беременных заболевание характеризуется малой тяжестью и чаще всего сопровождается кашлем (41%), лихорадкой (40%), одышкой (21%) и мышечными болями (19%) [37, 38]. Тяжелое же течение COVID-19, наблюдающееся, как правило, во II и III триместрах беременности, обычно предполагает наличие таких факторов риска, как избыточная масса тела или ожирение, возраст > 35 лет и ряд хронических заболеваний [39]. Беременные женщины с симптомами COVID-19 подвергаются повышенному риску преждевременных родов

по сравнению с женщинами без COVID-19: при сроке беременности < 32 нед. скорректированное отношение шансов (ОШ) – 3,98; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,48–10,70; при сроке беременности < 37 нед. скорректированное ОШ – 1,87; 95%-ный ДИ – 1,23–2,85. При этом почти в 80% случаев преждевременные роды являлись ятрогенными и проводились с целью улучшения оксигенации матери [40].

### Диагностика

Диагностика пневмонии у беременных не всегда оказывается просто решаемой задачей. Так, в серии наблюдений *N.E. Madinger et al.* [5] в 20% случаев имела место гиподиагностика заболевания, когда ошибочно констатировали наличие пиелонефрита, аппендицита (с последовавшим за этим необоснованным оперативным вмешательством), либо «необъяснимые» преждевременные роды. При этом одна из главных проблем состоит в дифференциации признаков респираторного дискомфорта, сопровождающих беременность, и собственно симптомов пневмонии.

Например, в той или иной степени выраженную одышку отмечают 50% женщин на 19-й нед. нормально протекающей беременности и > 76% – на 31-й [18]. Физиологическая одышка, как правило, отмечается уже в ранние сроки беременности, со временем регрессируя или выходя на «плато». Обычно она не ограничивает повседневную активность и редко наблюдается в состоянии покоя. В связи с этим особое беспокойство должна вызывать «непропорциональная» одышка, тем более что этот симптом достаточно часто (66%) присутствует и в клинической картине ВП у беременных [3]. В пользу предположения о пневмонии могут свидетельствовать и одновременно беспокоящий женщину кашель (встречается в > 90% случаев), продукция мокроты (66%) и/или боли в груди (50%), а также такие нереспираторные симптомы, как головная боль, слабость, миалгия, пот и тошнота [3].

Физическое обследование характеризуется ограниченной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем для надежного подтверждения или исключения пневмонии необходимо проведение рентгенологического исследования. Важно подчеркнуть, что при обсуждаемом клиническом сценарии риск гиподиагностики пневмонии оказывается существенно выше минимального риска неблагоприятного воздействия, оказываемого рентгеновским облучением на организмы матери и плода [19]. Отсюда следует очевидный практический вывод: всем беременным при наличии персистирующей респираторной симптоматики следует выполнить рентгенографию органов грудной клетки (при соблюдении известных мер защиты) [17]. В качестве альтернативы, по мере того как клиницисты будут чувствовать себя более комфортно и приобретут опыт использования ультразвукового исследования в месте ока-

зания медицинской помощи (POCUS), опытный клиницист сможет оценить наличие консолидации и воздушной «бронхограммы» с высокой чувствительностью (94%) и специфичностью (96%) [41]. При этом следует учитывать, что обнаруживаемые на рентгенограмме альвеолярные затенения, помимо пневмонии, могут быть проявлениями некардиогенного отека легких при преэклампсии и эклампсии, вызванного приемом токолитиков отека легких, аспирационного пневмонита и в крайне редких случаях – хорионкарциномы и метастатического поражения легких. Впрочем, подобные патологические состояния крайне редки и не создают значительных трудностей в дифференциальной диагностике при разграничении с пневмонией, особенно в I триместре беременности [20].

Отношение к использованию биомаркеров в диагностике пневмонии у беременных остается неоднозначным. Несмотря на то, что более высокий уровень прокальцитонина (> 0,25 нг/мл) коррелирует с высокой вероятностью бактериальной инфекции, в т. ч. пневмонией, до настоящего времени отсутствует установленный порог для проведения различия между вирусными и бактериальными инфекциями на разных сроках беременности [41].

В случае госпитализации необходима оценка оксигенации крови (пульсоксиметрия или исследование газового состава артериальной крови). При наличии продуктивного кашля целесообразно выполнение бактериоскопии (с окраской по Граму) и культурального исследования мокроты. Учитывая высокий процент ложноположительных результатов, исследование гемокультуры (взятие двух образцов венозной крови) следует рекомендовать только при тяжелом течении заболевания у пациенток, ранее не получавших антибиотики. В рамках рутинного обследования проведение иммуносерологических исследований не рекомендуется. При тяжелом течении заболевания оправдано использование иммунохроматографических тестов с определением антигенов *Legionella pneumophila* (серогруппа I) и *Streptococcus pneumoniae* в моче.

### Осложнения пневмонии во время беременности

Осложнения ВП у матери во время беременности аналогичны таковым у небеременной женщины. Дыхательная недостаточность (ДН), острый респираторный дистресс-синдром, бактериемия, сепсис, парапневмонический выпот или эмпиема – наиболее распространенные осложнения, известные у беременных. В единичных случаях сообщалось о пневмотораксе, фибрилляции предсердий, тромботической тромбоцитопенической пурпуре и тампонаде перикарда [41].

ДН является одним из самых частых осложнений ВП у беременных женщин (до 10%), что объясняется такими физиологическими и анатомическими изменениями, как повышенный метаболизм, рост

потребности в кислороде, угнетение клеточно-опосредованного иммунитета, снижение ФОЕ и увеличение минутной вентиляции [42]. Анатомические изменения, в т. ч. уменьшение размеров легких и растяжимости легочной ткани (легочного компланса), и повышенный риск аспирации также играют определенную роль в повышенной восприимчивости к развитию ДН у переносящих ВП беременных женщин [20].

Хотя парапневмонический выпот и эмпиема встречаются несколько реже, они также могут осложнять бактериальную пневмонию во время беременности, о чем сообщается в 8% случаев [1]. Сепсис и септический шок в результате гематогенного распространения являются другими заметными осложнениями ВП во время беременности [41].

Данные о внутриутробных осложнениях пневмонии во время беременности ограничены. Наиболее распространенными среди известных у плода являются преждевременные роды. В редких случаях возникают дистресс плода, внутриутробная инфекция и внутриутробная смертность, колеблющаяся в диапазоне 1,9–12%, что в основном объясняется осложнениями, вызванными преждевременными родами [41]. Очевидно, что адекватное лечение матери является наиболее важным фактором, определяющим благополучие плода.

### Оценка степени тяжести и прогноза

При развитии пневмонии, осложняющей течение беременности, имеют очевидные ограничения традиционно используемые для оценки тяжести течения, прогноза и выбора места лечения ВП клинические шкалы: PSI (*Pneumonia severity index* – Индекс тяжести пневмонии) [30], CURB-65 /CRB-65 [31] и др. Так, по результатам исследования *M.R. Shariatzadeh* и *T.J. Marrie*, среди больных с ВП и низким классом риска неблагоприятного исхода (I–II по PSI) беременные госпитализировались в 2 раза чаще, чем их небеременные сверстницы [21]. Эти и другие данные свидетельствуют либо о недооценке актуального состояния пациенток при использовании соответствующих шкал, либо, напротив, о более осторожном отношении врача к ведению беременных. В этом плане показательно исследование *N.P. Yost et al.* [8], выяснивших, что если бы врачи при использовании шкалы PSI формально следовали соответствующим рекомендациям по выбору места лечения, то у  $\frac{2}{3}$  беременных, госпитализированных в связи с интеркуррентной пневмонией, лечение бы проводилось в амбулаторных условиях (но при этом в 12,7% случаев в последующем потребовалась госпитализация ввиду осложненного течения заболевания).

При этом очевидно, что существующие критерии госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) взрослых больных, переносящих ВП [32, 33], применительно к беременным следует либерализовать, учитывая плохую переносимость последними гипоксемии. Здесь же следует

принимать во внимание и вероятность того, что при ряде вирусных инфекций легочное поражение у беременных прогрессирует более стремительно. Так, в период пандемии гриппа А(H1N1) частота госпитализации беременных в ОРИТ в 4 раза превышала таковую в общей популяции [22].

### Антибактериальная терапия

Стартовая антибактериальная терапия (АБТ) ВП у беременных носит эмпирический характер, и при ее назначении необходимо учитывать перечень актуальных возбудителей заболевания – *S. pneumoniae* (включая лекарственноустойчивые штаммы в случаях недавнего приема антибиотиков, наличия сопутствующих заболеваний внутренних органов или контакта с детьми, посещающими дошкольные учреждения), *H. influenzae* (особенно у курящих женщин), «атипичных» возбудителей, включая *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *L. pneumophila* в случаях тяжелого течения, – а также доказательства эффективности и безопасности АБТ [20, 23] (табл. 3). К сожалению, информация о безопасности и эффективности антибиотиков (АБ) у беременных и кормящих женщин обычно недоступна в рандомизированных контролируемых исследованиях, поскольку эти исследования часто неосуществимы и потенциально неэтичны. Таким образом, беременность часто является стандартным критерием для исключения из клинических испытаний. В частности, только 10% ЛС, вышедших на рынок с 1980 г., имеют достаточные данные о риске или его отсутствии для матери и плода, и в этом относительно небольшом перечне препаратов, как правило, отсутствуют АБ [43]. Применение АБ во время беременности может иметь неблагоприятные краткосрочные и долгосрочные последствия для веса младенца. Было показано, что после корректировки на ряд факторов пренатального воздействия прием антибиотиков во время беременности (по самоотчетам матери) приводил к снижению массы тела новорожденного на 138 г [44]. Имеются и свидетельства того, что применение отдельных классов АБ «соседствует» с ожирением ребенка [45]. Ряду исследователей удалось доказать связь между пренатальным использованием антибиотиков и риском развития церебрального паралича, эпилепсии, атопического дерматита и бронхиальной астмы [46–48]. Примечательно, что связь между приемом АБ и последующим развитием у ребенка астмы или повторных эпизодов свистящего дыхания наблюдалось в случаях АБТ матери во II–III, но не в I триместрах беременности [48, 49].

Авторам обзора *Cochrane*, включавшего 7 рандомизированных клинических исследований, не удалось продемонстрировать связь между профилактическим назначением АБ во II–III триместрах беременности и повышенным риском вредоносного воздействия, однако выборка исследуемой популяции была признана недостаточной для полной оценки возможного вреда для плода [50].

Приведенные выше данные объясняют тот факт, что в официальных инструкциях производители всех АБ, разрешенных к применению у беременных, указывают: «С осторожностью». Это означает, что официальные запреты на применение таких препаратов в период беременности не установлены либо научные сведения о возможном использовании этих ЛС в период беременности отсутствуют или противоречивы. Отсюда следует очевидный вывод: назначение АБ возможно только по строгим показаниям или при угрожающих жизни состояниях, при уверенности врача, что потенциальная польза от их применения у беременных превышает возможный вред для плода.

В стремлении систематизировать подход к назначению антибиотиков при беременности в США эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food*

*and Drug Administration* – FDA) в 1979 г. разработали классификацию рисков А, В, С, D и X [34], а в декабре 2014 г. FDA одобрило и обнародовало новый формат и содержание маркировки лекарств, вступившие в силу в июне 2015 г. (табл. 3) [51]. Помимо США национальные классификации рисков применения антибиотиков у беременных существуют в ряде других стран (Австралия, Германия и др.) [52].

Кроме безусловно крайне важного аспекта безопасности матери и плода следует принимать во внимание известные физиологические изменения в организме беременной женщины, которые могут обуславливать значительные фармакокинетические изменения и влиять на конечную эффективность АБТ [53]. Увеличение общего содержания жидкости в организме, циркулирующего объема крови (на 40–50%) и плазмы (на 40–50%) закономерно приводит

**Таблица 3.** Профиль безопасности антибиотиков у беременных (по Briggs G.G., 2014 [56], DailyMed [57])

Антибиотики	Категория FDA	Примечание
Пенициллины, включая аминопенициллины, пенициллины расширенного спектра действия и комбинации β-лактама / ингибитора β-лактамаз	В	В целом безопасны
Цефалоспорины всех поколений	В	В целом безопасны. Цефтриаксон следует применять с осторожностью при беременности из-за риска развития желтухи
Карбапенемы:		
дорипенем, эртапенем, меропенем;	В	Применять с осторожностью в тех случаях, когда пенициллины или цефалоспорины не подходят
имипенем + циластатин	С	
Макролиды:		
азитромицин, эритромицин;	В	Как правило, азитромицин безопасен; использовать эритромицин и кларитромицин с осторожностью и только в том случае, если польза перевешивает риск
кларитромицин	С	
Тетрациклины (тетрациклин, миноциклин, доксициклин)	D	Следует избегать
Фторхинолоны	С	Избегать применения, если только польза не перевешивает риск
Гликопептиды и липогликопептиды:		
ванкомицин;	В	Безопасен и эффективен
телаванцин и др.	С	Избегать применения, если только польза не перевешивает риск
Триметоприм + сульфаметоксазол	С	Избегать применения триметоприма + сульфаметоксазола в I триместре беременности из-за риска серьезных врожденных пороков развития. Следует избегать приема сульфаметоксазола после 32 нед. беременности из-за риска развития желтухи
Аминогликозиды	D	Стрептомицин может вызвать потерю слуха у новорожденных, и его применения следует избегать, если не установлена конкретная польза. Кратковременное использование других препаратов этого же класса допустимо при условии мониторинга, если выгода перевешивает риск

Примечание: А – отсутствие риска в исследованиях на людях; адекватные и хорошо контролируемые исследования на людях не показали риск для плода в I триместре беременности (и нет доказательств риска в более поздних триместрах); В – отсутствие риска в других исследованиях; исследования по репродукции на животных не выявили риска для плода; адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин не проводились; С – риск не исключен; исследования по репродукции на животных показали неблагоприятное воздействие на плод; адекватные и хорошо контролируемые исследования на людях не проводились, но потенциальная польза может оправдать применение препарата у беременных женщин, несмотря на потенциальные риски; D – имеются положительные доказательства риска для плода, которые основаны на данных о побочных реакциях, полученных в результате клинических или маркетинговых исследований на людях, но потенциальная польза может оправдать использование препарата беременными женщинами, несмотря на потенциальные риски; X – препарат противопоказан при беременности; исследования на животных или на людях продемонстрировали аномалии развития плода, и/или имеются положительные доказательства риска для плода человека, которые основаны на данных о побочных реакциях, полученных в ходе исследований или маркетингового опыта, и риски, связанные с применением препарата беременными женщинами, явно перевешивают потенциальную пользу.

к увеличению объема распределения различных АБ [53, 54]. Почечный кровоток также возрастает на 50% вследствие вазодилатирующего эффекта, оказываемого прогестероном на афферентные и эфферентные артериолы [53]. Как результат, уровень креатинина в сыворотке крови снижается, тогда как скорость клубочковой фильтрации возрастает, а значит, возрастает и скорость элиминируемых почками АБ [55]. Изменения перистальтики желудочно-кишечного тракта могут привести к изменению всасывания, биодоступности и отсроченному началу действия АБ, принимаемых внутрь [54]. Следует учитывать снижение уровня альбумина, а также изменения рН материнской плазмы, что может привести к ослаблению связывания с белками и повышению концентрации несвязанного антибиотика [53, 54].

В разработанных экспертами Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии федеральных клинических рекомендациях по ведению взрослых больных с ВП 2021 г. отсутствует раздел, посвященный ведению беременных, переносящих пневмонию [35]. Вместе с тем ключевые положения этого документа по выбору эмпирической антибактериальной терапии могут быть с успехом применены и в обсуждаемой клинической ситуации.

При нетяжелом течении ВП (независимо от тяжести заболевания показана госпитализация) и минимальной выраженности симптомов следует назначать амоксициллин (1,0 г 3 раза в сутки). Макролиды (азитромицин, эритромицин) применяют при невозможности назначить амоксициллин (вследствие индивидуальной непереносимости и аллергических реакций немедленного типа на β-лактамы АБ в анамнезе). Использование макролидов можно рассмотреть и при наличии клинических, эпидемиологических данных, которые с высокой степенью вероятности свидетельствуют о ВП, вызванной *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*. Если у пациентки с минимальной клинической симптоматикой пневмония развивается на фоне хронических заболеваний внутренних органов, анамнестических указаний на прием за последние 3 мес. системных АБ и др., то следует принять во внимание возрастающую этиологическую роль грамотрицательных микроорганизмов (в т. ч. обладающих некоторыми механизмами резистентности) у таких больных. В данном случае в качестве препарата выбора рекомендуются ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин + клавулановая кислота), принимаемые внутрь.

При значительной выраженности симптомов ВП (независимо от наличия или отсутствия факторов риска инфицирования полирезистентными бактериальными возбудителями) терапию следует начинать с парентерального введения АБ, а именно β-лактамов с повышенной антипневмококковой активностью (амоксициллин + клавулановая кислота, цефотаксим, цефтриаксон, цефтаролин). Несмотря

на наличие когортных проспективных и ретроспективных исследований, демонстрирующих определенные преимущества комбинации β-лактама и макролида по сравнению с монотерапией β-лактамом АБ рутинное назначение комбинированной АБТ при нетяжелой ВП нецелесообразно в связи с риском селекции АБР.

При тяжелом течении ВП и отсутствии факторов риска синегнойной инфекции (бронхоэктазы, длительный прием системных глюкокортикостероидов и др.) в качестве стартовой терапии следует назначать комбинацию цефотаксима или цефтриаксона с макролидом (азитромицин или эритромицин). При наличии факторов риска инфекции *P. aeruginosa* показан один из вариантов «тройной» АБТ: антисинегнойный β-лактам (например, меропенем, цефепим, пиперациллин + тазобактам) + аминогликозид (амикацин или тобрамицин) + макролид (азитромицин или эритромицин).

В связи с тем, что при гриппе беременные составляют группу повышенного риска, связанного с развитием жизнеугрожающих осложнений, им показана неотложная противовирусная терапия (осельтамивир), которую следует начинать как можно раньше (желательно в первые 48 ч) после появления симптомов, не дожидаясь результатов лабораторных тестов. Лечение беременных с тяжелым и прогрессирующим течением гриппа необходимо начинать и в более поздние сроки, а при отсутствии осельтамивира можно использовать занамивир [36]. Следует подчеркнуть, что ингибиторы нейраминидазы — осельтамивир и занамивир — по уровню безопасности относятся к категории С. Это указывает на отсутствие клинических исследований, в которых была бы оценена безопасность применения данных препаратов у беременных и кормящих женщин. Тем не менее имеющиеся данные по оценке рисков и преимуществ указывают на то, что беременным с подозреваемым или подтвержденным гриппом необходима противовирусная терапия, так как польза от ее применения превышает возможный риск для плода.

### Вакцинопрофилактика

Рекомендации по обязательной вакцинопрофилактике гриппа всех беременных, независимо от триместра, или женщин, планирующих забеременеть в наступающем респираторном сезоне, присутствуют в соответствующих документах Комитета советников по иммунизационной практике США (*Advisory Committee on Immunization Practice*) и Американской коллегии акушеров и гинекологов (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) начиная с 2004 г. и основываются на многочисленных доказательствах профилактической эффективности гриппозной вакцины у женщин и новорожденных [24, 25]. Те же рекомендации распространяются на женщин и в послеродовом периоде.

В противоположность этому данные, которые аргументировали бы рутинное применение

23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ23) или 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), на сегодняшний день отсутствуют [26]. Одновременно с этим имеются многочисленные свидетельства безопасного применения ППВ23 у женщин в разные сроки беременности, не сопровождавшегося ростом числа спонтанных аборт, преждевременных родов или доказательствами ее тератогенного действия [27]. По мнению экспертов Центров по контролю и профилактике заболеваний США (*Centers for Disease Control and Prevention*), в настоящее время ППВ23 рекомендуется назначать беременным при наличии известных медицинских факторов риска (хронических сердечно-сосудистых и/или бронхолегочных заболеваний, сахарного диабета, болезней печени и почек, кохлеарного имплантата, курения и др.) [28]. Женщинам с медицинскими факторами риска рекомендуется инактивированная вакцина ППВ23. При высоком риске инвазивной пневмококковой инфекции (серповидно-клеточная анемия и другие гематологические заболевания, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, длительная иммуносупрессивная терапия и др.) рекомендуются как ПКВ13, так и ППВ23. При использовании обеих вакцин по возможности первой следует вводить ПКВ13. Самопроизвольные выкидыши или преждевременные роды у матери, а также тератогенность у новорожденного пока не отмечены. Таким образом, пневмококковая вакцинация во время беременности безопасна [58].

Объединенный комитет по вакцинации и иммунизации одобряет вакцинацию против COVID-19 беременных женщин, исходя из их возраста и клинической группы риска, наравне с небеременными женщинами. Не существует биологически правдоподобного механизма, посредством которого какая-либо из вакцин могла бы причинить вред на протяжении всей беременности и грудного вскармливания. Таким образом, женщинам, планирующим беременность или беременным в настоящее время, не следует отказываться в вакцинации против COVID-19 [59, 60].

## Литература

1. Mehta N., Hardy E., Powrie R. Respiratory disease in pregnancy. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynecol* 2015; 29: 598–611.
2. Finland M., Dublin T.D. Pneumococcal pneumonias complicating the pregnancy and puerperium. *JAMA* 1939; 112: 1027–1032.
3. Hopwood H.G. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1965; 25: 875–879.
4. Benedetti T.J., Valle R., Ledger W.J. Antepartum pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 413–417.
5. Madinger N.E., Greespoon J.S., Ellrodt A.G. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 657–662.
6. Berkowitz K., LaSala A. Risk factors associated with the increasing prevalence of pneumonia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 981–985.
7. Munn M.B., Groome L.J., Atterbury J.L. et al. Pneumonia as a complication of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 151–154.
8. Yost N.P., Bloom S.L., Richey S.D. et al. An appraisal of treatment guidelines for antepartum community-acquired pneumonia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 131–135.
9. Jin Y., Carriere K.C., Marrie T.J. et al. The effects of community-acquired pneumonia during pregnancy ending in a live birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 18: 800–806.
10. Richey S.D., Roberts S.W., Ramin K.D. et al. Pneumonia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 525–528.
11. Khan S., Niederman M.S. Pneumonia in the pregnant patient. In: Rosene-Montela K., Bourjeily G., eds. *Pulmonary problems in pregnancy*. New York: Humana Press, 2009. 177–196.
12. McKinney W.P., Volkert P., Kaufman J. Fatal swine influenza pneumonia during late pregnancy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 213–215.
13. Goodnight W.H., Soper D.E. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: S390–S397.
14. Winterbauer R.H., Ludwig W.R., Hammar S.P. Clinical course, management and long-term sequelae of respiratory failure due to influenza viral pneumonia. *Johns Hopkins Med J* 1977; 141: 148–155.
15. Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A. et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517–1525.
16. Boon L.H., Tahir M. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and pregnancy. *J Obstet Gynecol India* 2011; 61: 386–393.
17. Brito V., Niederman M.S. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32: 121–132.
18. Milne J.A., Howie A.D., Pack A.I. Dyspnoea during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85: 260–263.
19. Diethelm L., Xu H. Diagnostic imaging of the lung during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 36–55.
20. Lim W.S., J.T Macfarlane., Colthorpe C. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections during pregnancy. *Am J Respir Med* 2003; 2: 221–233.
21. Shariatzadeh M.R., Marrie T.J. Pneumonia during pregnancy. *Am J Med* 2006; 119: 872–876.
22. Louie J.K., Acosta M., Jamieson D.J. et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362: 27–35.
23. Sheffield J.S., Cunningham F.G. Community-acquired pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 915–922.
24. CDC. Prevention and Control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR* 2013; 62: No. RR-07.

25. American Congress of Obstetricians and Gynecologists on obstetric practice. ACOG committee opinion no. 468: influenza vaccination during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1006–1007.
26. Swamy G.K., Heine R. Vaccinations for pregnant women. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 212–226.
27. Makris M.C., Polyzos K.A., Mavros M.N. et al. Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. *Drug Safety* 2012; 35: 1–14.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating pregnant women. URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm.psv23>.
29. Mendelson C.L. The aspiration of stomach contents into the lung during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52: 191–205.
30. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243–250.
31. British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 4): 1–64.
32. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200 (Iss 7): e45–e67.
33. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *КМАХ* 2015; 17(2): 84–126.
34. United States Food and Drug Administration. Labeling and prescription drug advertising: content and format for labeling for human prescription drugs. *Fed Reg* 1979; 44(37): 434–467.
35. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология* 2022; 32(3): 295–355.
36. Грипп H1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия (Информационное письмо МЗ и СР РФ № 24–5/10/2–9533 от 28 ноября 2009 г.).
37. Nana M, Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. *Clin Med (Lond)* 2021; 21: e446–e450.
38. Smith E.R., Oakley E., Grandner G.W. et al. Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period: a sequential, prospective meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023; 228(2): 161–177.
39. Knight M., Bunch K., Vousden N. et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population-based cohort study. *BMJ* 2020; 369: m2107.
40. Vousden N., Bunch K., Morris E. et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *PLoS One* 2021; 16: e0251123.
41. Ashby T, Staiano P, Najjar N, Louis M. Bacterial pneumonia infection in pregnancy. *Best Pract & Res Clin Obstet Gyn* 2022; 85: 26e33.
42. Lapinsky S.E. Acute respiratory failure in pregnancy. *Obstet Med* 2015; 8(3): 126–132.
43. Adam M.P., Polifka J.E., Friedman J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet* 2011; Part C: 175–182.
44. Vidal A.C., Murphy S.K., Murtha A.P. et al. Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring. *Int J Obes (Lond)* 2013; 7: 907–913.
45. Mueller N.T., Whyatt R., Hoepner L. et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 665–670.
46. Stensballe L.G., Simonsen J., Jensen S.M. et al. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr* 2013; 4: 832–838.
47. Bookstaver P.B., Bland C.M., Griffin B. et al. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015; 35(11): 1052–1062.
48. Lapin B., Piorkowski J., Ownby D. et al. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 3: 203–207.
49. Jedrychowski W., Galas A., Whyatt R., Perera F. The prenatal use of antibiotics and the development of allergic disease in one year old infants. A preliminary study. *Int J Occup Med Environ Health* 2006; 1: 70–76.
50. Thinkhamrop J., Hofmeyr G.J., Adetoro O. et al. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD002250.
51. Federal Register. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. URL: <https://www.federalregister.gov/articles/2014/12/04/2014-28241>.
52. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 7–18.
53. Costantine M.M. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014; 65: 1–5.
54. Frederiksen M.C. Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. *Semin Perinatol* 2001; 3: 120–123.
55. Anderson G.D. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 10: 989–1008.
56. Briggs G.G. *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 2014.
57. United States National Library of Medicine. *DailyMed*. URL: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>.



58. Arora M., Lakshmi R. Vaccines – safety in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021; 76: 23–40.

59. Tormen M., Taliento C., Salvioli S. et al. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccine in pregnant women: a systematic review with meta-analysis. *VJOG* 2023; 130(4): 348–357.

60. Mirbeyk M., Saghazadeh A., Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 304(1): 5–38.

### **Информация об авторе**

**Синопальников Александр Игоревич** – д. м. н., академик РАЕН, профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; заслуженный врач РФ; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisynd@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>)