

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

На правах рукопису

КРАВЧЕНКО Наталія Костянтинівна

УДК 616.2 : 616.9 : 618.2] – 07 – 085

**«НЕГОСПІТАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ
У ВАГІТНИХ: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ»**

14.01.27 – пульмонологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Науковий керівник –
ПЕРЦЕВА Тетяна Олексіївна,
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор



Дніпро – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. НЕГОСПІТАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ВАГІТНИХ: ПРОБЛЕМИ ВЕДЕННЯ, НОВІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)	15
1.1. Фізіологічні зміни системи органів дихання під час вагітності.....	20
1.1.1. Структурні зміни дихальної системи	21
1.1.2. Функціональні зміни дихальної системи	21
1.1.3. Зміни газового складу крові	21
1.2. Фізіологічні зміни інших органів і систем, що можуть впливати на перебіг НІНДШ у вагітних	22
1.2.1. Структурні та функціональні зміни серцево-судинної системи	22
1.2.2. Структурні та функціональні зміни нирок під час вагітності	23
1.2.3. Зміни водно-сольового гомеостазу	22
1.2.4. Зміни слизових оболонок дихальних шляхів	23
1.2.5. Зміни імунітету	24
1.3. Підходи до діагностики та лікування НІНДШ у вагітних	25
1.3.1. Діагностика негоспітальної пневмонії у вагітних	26
1.3.2. Оцінка ступеня тяжкості НІНДШ у вагітних та підходи до визначення місця лікування	29
1.4. Підходи до раціональної антибактеріальної терапії НІНДШ та перспективи їх удосконалення у вагітних	31

	3
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	38
2.1. Дизайн дослідження	38
2.2. Загальна характеристика хворих та груп дослідження	40
2.3. Методи досліджень	44
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ	50
3.1. Характеристика обстеженого контингенту	52
3.2. Результати анкетування вагітних щодо наявності респіраторних скарг та алергологічного анамнезу	54
3.3. Результати анкетування вагітних щодо активного та пасивного куріння	55
3.4. Результати визначення ФЗД у вагітних досліджуваних груп	58
3.5. Узагальнення результатів	60
РОЗДІЛ 4 ПІДХОДИ ДО ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ВАГІТНИХ: ОКРЕМІ ВИПАДКИ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ	62
4.1. Хронічні захворювання дихальної системи: особливості перебігу, діагностики та диференціальної діагностики під час вагітності	64
4.2. Хронічні захворювання дихальної системи що зустрічаються рідко (муковісцидоз, вроджені вади розвитку легень): особливості перебігу під час вагітності	72

РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО	
ПЕРЕБІГУ НІЩДШ У ВАГІТНИХ	78
5.1. Особливості клінічних проявів НП у вагітних	78
5.2. Критерії встановлення діагнозу та оцінка	
ступеню тяжкості НП у вагітних	80
5.3 Особливості змін деяких запальних	
маркерів (Лц, С-РП та ПКТ) під час неускладненої	
вагітності	82
5.4. Особливості показників деяких маркерів	
запалення (Лц, С-РП та ПКТ) у вагітних з НП	85
5.5. Можливості використання змін рівнів деяких	
запальних маркерів (С-РП та ПКТ) для	
контролю ефективності антибактеріальної	
терапії у вагітних з НП	91
5.6. Роль маркерів запалення (С-РП та ПКТ)	
у визначенні тяжкості стану та виборі	
місця лікування у вагітних з НП	96
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	105
ВИСНОВКИ	120
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	121
ДОДАТКИ	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	124

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Загальні скорочення

АБП	– антибактеріальний препарат;
ВІТ	– відділення інтенсивної терапії;
ГРВЗ	– гостре респіраторне вірусне захворювання;
ГРІ	– гостра респіраторна інфекція;
ЕГП	– екстрагенітальна патологія;
ЖЄЛ	– життєва ємність легень;
ЗАК	– загальний аналіз крові;
ІГКС	– інгаляційні глюкокортикостероїди;
ІЗ БА	– інфекційне загострення бронхіальної астми;
НІНДШ	– негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів;
МКХ 10	– Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду;
мм рт. ст.	– міліметр ртутного стовпчика;
НП	– негоспітальна пневмонія;
ОГП	– органи грудної порожнини;
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду;
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	– співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень;
ПКТ	– прокальцитонін;
ССС	– серцево-судинна система;
С-РП	– С-реактивний протеїн;

ATS – American Thoracic Society (Американське торакальне товариство);

GINA – Global Initiative for Asthma Management and Prevention (Глобальна Ініціатива щодо ведення бронхіальної астми);

IDSA – Infectious Diseases Society of America (товариство інфекційних захворювань Америки);

FDA – U.S. Food and Drug Administration (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США));

PaCO_2 – partial pressure of CO_2 (парціальний тиск вуглекислого газу);

PaO_2 – partial pressure of O_2 (парціальний тиск кисню);

PORT – Pneumonia Patient Outcomes Research Team (наукова команда з дослідження хворих на пневмонію);

SpO_2 – насиченість крові киснем.

ВСТУП

Актуальність теми. Хвороби органів дихання, як гострі так і хронічні, не зважаючи на досягнення сучасної медицини, залишаються актуальною клінічною проблемою і тягар, спричинений цією групою захворювань, за даними Світової організації охорони здоров'я, залишатиметься незмінним у наступні 20 років [114]. Так, з 10 хвороб, що спричиняють основні людські втрати у світі чотири відносяться до захворювань дихальної системи. Серед них найбільший внесок у структуру світової смертності вносять інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ), перш за все, негоспітальна пневмонія (НП) [114]. Остання, за загальноєвропейськими даними, є провідною причиною смерті серед інфекційних захворювань і, окрім цього, відповідальна за суттєве економічне навантаження на систему охорони здоров'я [114, 174].

Зростання захворюваності на НП у загальній популяції спостерігається починаючи з 80-х років минулого століття. Так, у 2006 році, на Україні вона становила 384 на 100 тис. дорослого населення, при летальності – 1,0 %, а у 2014 році – 392,7 на 100 тис. при летальності – 1,15 % [46]. Ці дані, як і більшість статистичної інформації щодо НП, наведені для загальної популяції, без виділення вагітних, як окремої категорії хворих. Однак, період епідемії вірусу грипу типу А H₁N₁ (2009–2010 рр.) підкреслив значення розвитку НП у вагітних для суспільства в кожній країні [8, 9, 18, 32, 37, 70, 119]. Вагітні складають приблизно 2 % від загальної популяції, однак, під час епідемії грипу 2009–2010 рр., їх частка серед госпіталізованих хворих була 7–10 %, серед осіб, що потребували лікування у ВРІТ – 6–9 %, серед тих, що померли – 10 % [37, 42, 44, 68, 128, 136].

Дані багатьох досліджень свідчать про те, що захворюваність на пневмонію у вагітних співставна з такою у невагітних жінок віком від 18 до 40 років. Згідно з даними по Україні за 2008 рік, вона реєструвалася на рівні 0,78–2,7 на 1000 пологів, незалежно від терміну вагітності, проте,

моральні і економічні збитки для суспільства були значно вищими [24, 70, 117, 123, 151]. Однак, важливо підкреслити той факт, що вагітність, як фізіологічний стан, не підвищує ризик розвитку НП, але асоціюється з більшою кількістю ускладнень не тільки з боку матері, а й плода. Ускладнення, що виникають на тлі НП, призводять до підвищення показників малюкової смертності, яка, залежно від проведених досліджень, становить від 1,9 до 12 % [123, 151].

Слід зауважити, що за підсумками пандемії грипу А Н₁Н₁ були виділені фактори ризику розвитку пневмонії, пов'язані з станом дихальної системи вагітної, це – наявність хронічних захворювань органів дихання, на сам перед, бронхіальної астми, та чинник куріння [55, 70, 87, 119].

Розвиток НП є абсолютним показом для призначення антибактеріальної терапії. У той же час, призначення антибіотиків під час вагітності являє собою особливу проблему, при вирішенні якої необхідно враховувати питання безпеки плоду. Це пов'язано з тим, що жоден антибіотик не відноситься до категорії «А» за класифікацією Управління з контролю харчових продуктів і лікарських засобів США (*англ.* – Food and Drug Administration, (FDA)), тобто не є абсолютно безпечним для застосування в гестаційному періоді [24, 66, 77, 97, 148, 178].

З огляду на вище наведене, особливої актуальності набувають питання своєчасної діагностики пневмонії та її раціональної антибактеріальної терапії у вагітних. Для вдосконалення підходів до вирішення цих питань у хворих загальної популяції використовують визначення маркерів системного запалення, а саме С-реактивного протеїну (С-РП) та прокальцитоніну (ПКТ) [81, 82, 88, 127, 132, 154, 155, 156, 157, 167, 184,]. Проте, можливість використання визначення рівнів цих маркерів для оптимізації діагностики та лікування НП у вагітних вивчена недостатньо.

Як було зазначено вище, бронхіальна астма (БА) є фактором ризику більш тяжкого перебігу НП під час вагітності, що набуває особливого

значення з урахуванням того, що саме БА є найбільш розповсюдженим хронічним захворюванням дихальної системи, що ускладнює перебіг вагітності [136, 106, 103, 130, 145, 115]. У той же час, БА має тенденцію до непередбачуваного перебігу у гестаційний період і може підвищувати ризик ускладнень з боку матері і плоду, особливо у разі розвитку загострення [115, 145]. Слід зазначати, що у міжнародних клінічних рекомендаціях GINA, 2015 вагітність внесена до переліку факторів ризику загострення астми [115].

Найбільш клінічно значущим фактором ризику ускладнень вагітності у жінок з БА є відсутність контролю захворювання, основними причинами якої є низька прихильність до базисної терапії та загострення при приєднанні вірусної інфекції [75, 88, 177]. Проте, даних щодо особливостей перебігу БА у вагітних та факторах що на нього впливають ще не достатньо, особливо у нашій країні.

Також, слід зауважити, що для оцінки перебігу БА під час вагітності необхідно не тільки визначати виразність симптомів захворювання але й оцінювати показники функції зовнішнього дихання (ФЗД). Проте, на сьогоднішній день, дані щодо змін показників ФЗД у гестаційний період мають суперечливий характер, або були отримані у результаті досліджень з малим об'ємом вибірок [71, 85, 92, 131, 171, 179]. Важливим є і те, що такі дослідження включали лише абсолютно здорових осіб, тоді як за останніми даними по Україні спостерігається зростання кількості вагітних з екстрагенітальною патологією (ЕГП), тобто жінок, що до вагітності мали хронічні соматичні захворювання (ССЗ, ендокринна патологія та інш.) [20, 22]. Відсутність достатньої кількості даних з цього питання як у зарубіжній, так і у вітчизняній літературі обумовлює необхідність його додаткового вивчення.

Зазначені вище факти, а саме, зростання поширеності хвороб органів дихання у світі а також той факт, що розвиток такої патології під час вагітності має суттєвий вплив на показники материнських та дитячих

втрат, а отже і на показники здоров'я нації в цілому, вказують на необхідність удосконалення підходів до їх діагностики і лікування у цієї групи хворих. Найбільш актуальними є питання удосконалення підходів до ведення у вагітних БА та ІНДШ, особливо НП. Науковий пошук з цього питання має бути направлений на покращення алгоритмів діагностики, диференціальної діагностики та підходів до лікування з урахуванням особливостей клінічного перебігу цих захворювань на тлі фізіологічних змін організму вагітної.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом планових комплексних науково-дослідних робіт кафедри факультетської терапії та ендокринології (після реорганізації 1 вересня 2015 р. – кафедри внутрішньої медицини 1) Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Особливості діагностики та медичної реабілітації при захворюваннях бронхолегеневої системи» ІН.14.11 (державний реєстраційний № 0111U001371) та «Визначення особливостей клініки, діагностики, лікування та медичної реабілітації хворих при захворюваннях бронхолегеневої системи» ІН.27.14 (державний реєстраційний № 0114U005305).

Мета дослідження: удосконалення підходів до діагностики та лікування негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів у вагітних з урахуванням особливостей їх клінічного перебігу та рівнів маркерів системного запалення.

Завдання дослідження:

1. дослідити функціональний стан дихальної системи у вагітних за допомогою визначення показників функції зовнішнього дихання з урахуванням супутньої патології;
2. встановити особливості клінічного перебігу інфекційного загострення бронхіальної астми під час вагітності;

3. визначити особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у вагітних;
4. вивчити рівні маркерів системного запалення (прокальцитоніну та С-реактивного протеїну) у вагітних з негоспітальною пневмонією та їх динаміку на фоні антимікробної терапії;
5. визначити особливості емпіричної антимікробної терапії НІНДШ у вагітних з урахуванням рівнів маркерів системного запалення.

Об'єкт дослідження: вагітні, які хворі на негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів.

Предмет дослідження: перебіг негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів та значущість визначення рівнів маркерів системного запалення для діагностики і контролю ефективності лікування цих захворювань у вагітних.

Методи дослідження: загальноприйняті клінічні, лабораторні та інструментальні методи – для верифікації діагнозу та диференціальної діагностики негоспітальної пневмонії; бальна оцінка тяжкості пневмонії за прогностичними шкалами – для оцінки ступеню тяжкості негоспітальної пневмонії; функціональні – проведення спірографії для визначення показників ФЗД; імуноферментні – для оцінки виразності системного запалення; статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Показано, що у більшості здорових вагітних ($82,2 \pm 4,0$ %) відсутні зміни основних параметрів ФЗД (ОФВ₁, ЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ).

Встановлено, що у вагітних, які потребували госпіталізації у зв'язку з загостренням БА, найбільшу роль серед факторів ризику загострення відіграє саме інфекційний чинник ($88,2 \pm 7,8$ %). Водночас, у тих самих хворих доведено відсутність різниці між прихильністю до базисної терапії до та під час вагітності.

У вагітних хворих на НП показано низьку інформативність визначення рівня лейкоцитів для встановлення наявності та виразності реакції системного запалення.

Підтверджена ефективність використання визначення рівнів ПКТ та С-РП для встановлення наявності та оцінки виразності реакції системного запалення у вагітних з НП.

Запропоновано використання визначення динаміки рівнів ПКТ і С-РП у якості додаткового критерію оцінки відповіді на антибактеріальну терапію у вагітних з НП.

Показано можливість оцінки ступеня тяжкості стану вагітних хворих на НП шляхом урахування терміну вагітності, рівнів сатурації крові киснем і ПКТ.

Практичне значення одержаних результатів. У даній роботі було проведено оцінку параметрів ФЗД у здорових вагітних та показано можливість використання загальноприйнятих нормативних значень показників спірографії для оцінки ФЗД у цієї категорії пацієнтів, навіть у третьому триместрі.

Було визначено, що провідну роль у розвитку загострень БА під час вагітності відіграють такі фактори як приєднання респіраторної інфекції та термін вагітності.

Запропоновано визначення рівнів маркерів системного запалення (ПКТ та С-РП) як альтернативи визначенню рівня лейкоцитів при встановленні діагнозу НП у вагітних. Доведено можливість використання рівнів маркерів системного запалення (ПКТ та С-РП) при веденні вагітних хворих на НП для своєчасного встановлення етіологічного діагнозу та об'єктивізації відповіді на антибактеріальну терапію.

Матеріали дисертації лягли в основу підготовленого у співавторстві навчального посібника «Пневмонії у вагітних: особливості перебігу, діагностики та лікування» (гриф «Рекомендовано» Центрального методичного комітету Міністерства охорони здоров'я України, 2013 р.).

Результати роботи впроваджені у практичну діяльність закладів охорони здоров'я України: у роботу відділення патології вагітних Комунального закладу «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» та відділення акушерської анестезіології та реанімації Комунального закладу «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова», а також у навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини 1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Особистий внесок здобувача. Мета роботи та основні напрями її реалізації були сформульовані разом з науковим керівником, член-кореспондентом НАМН України, доктором медичних наук, професором Т. О. Перцевою. Автором особисто проведений літературний огляд сучасних вітчизняних та зарубіжних джерел. Вивчення стану респіраторної системи у вагітних з урахуванням супутньої патології та чинника куріння на першому етапі роботи, а також відбір хворих та їх динамічне спостереження – на другому. Особисто виконані функціональні дослідження, оцінка даних за обраними шкалами, аналіз та статистична обробка отриманих результатів, опубліковані результати дослідження та написані всі розділи дисертаційної роботи, зроблені висновки та практичні рекомендації, їх впровадження у роботу лікувальних закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідались на 25-му щорічному конгресі Європейського респіраторного товариства “25 th Annual Congress of the European Respiratory Society” (Амстердам, 2015 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Дніпропетровськ, 2015 р.), XV науковій конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (Дніпропетровськ, 2015 р.), засіданнях кафедр внутрішньої медицини (Дніпропетровськ, 2015 р.) та засіданні обласного товариства терапевтів (Дніпропетровськ, 2015 р.).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 146 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 19 таблицями та 22 рисунками, складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку літератури, що містить 188 використаних джерел, з яких 69 – кирилицею та 119 – латиницею.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано десять наукових праць, серед яких сім статей (п'ять – у наукових фахових виданнях та дві – у зарубіжному виданні), двоє тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій, один навчальний посібник.

РОЗДІЛ 1

ІНФЕКЦІЇ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ВАГІТНИХ: ПРОБЛЕМИ ВЕДЕННЯ, НОВІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Одним з найбільш небезпечних захворювань дихальної системи, що ускладнюють перебіг вагітності, є НП. Вона є найпоширенішим не акушерським інфекційним захворюванням серед вагітних [169].

У структурі причин материнської смертності від ЕГП ця нозологія не залишає першу трійку, а серед причин смерті від не акушерських інфекційних захворювань пневмонія знаходиться на першому місці [2, 23, 45].

Зростання захворюваності на пневмонію у загальній популяції спостерігається починаючи з 80-х років минулого століття. Так, в 2006 році, на Україні вона становила 384 на 100 тис. дорослого населення, при летальності – 1,0 %, а у 2014 році – 392,7 на 100 тис. при летальності – 1,15 % [46]. Згідно зі світовими даними, у структурі загальних причин смерті пневмонія займає п'яте місце, а серед інфекційних захворювань – перше [172].

Дані по захворюваності на НП у Дніпропетровській області співставні із такими по Україні, і демонструють збільшення кількості хворих з 381,6 на 100 тис. у 2012 році до 407,9 на 100 тис. у 2014 році [46].

Ці дані, як і більшість статистичної інформації щодо НП, наведені для загальної популяції, без виділення вагітних, як окремої категорії хворих. Однак, період пандемії вірусу грипу типу А H_1N_1 (2009–2010 рр.) підкреслив значення розвитку НП у вагітних для суспільства в кожній країні [33, 94, 106, 119, 128, 136].

В Україні епідемія пандемічного вірусу грипу А H_1N_1 почалася у листопаді 2009 р. За цей період у Дніпропетровській області було

госпіталізовано 6249 хворих, з них 74 – померли (летальність становила 1,1 %) [63].

Проте, слід зауважити, що у тій самій області за аналогічний період було госпіталізовано 834 вагітні з НП, із них у 122 випадках захворювання мало тяжкий перебіг і жінки потребували госпіталізації до відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). На жаль, мали місце вісім летальних випадків (в усіх було підтверджено вірус грипу А Н₁Н₁) [106].

За світовими літературними даними вагітні складають приблизно 2 % від загальної популяції, однак, під час епідемії грипу 2009–2010 рр., їх частка серед госпіталізованих хворих була 7–10 %, серед осіб, що потребували лікування у ВРІТ – 6–9 %, серед тих, що померли – 10 % [94, 119, 128].

Згідно зі звітом FDA, за період з 14 квітня по 21 серпня 2009 року вагітні склали 5 % серед усіх пацієнтів з підтвердженим грипом А Н₁Н₁ [94]. При цьому, летальність серед них склала 4,3 випадки материнської смерті на 100,000 народжених живими. Основною причиною смерті був розвиток гострої дихальної недостатності (ГДН). Це пов'язано з зростаючою потребою материнського організму у кисні та змінами біомеханіки дихання, які призводять до більш частого розвитку вираженої дихальної недостатності. Слід зазначити, що саме розвиток ГДН є причиною більш ніж 30 % випадків материнських смертей, та виступає найпоширенішим показанням до госпіталізації у ВРІТ серед хворих акушерського профілю. Слід зауважити, що, за даними California Pandemic (H₁N₁) Working Group, 22 % від загального числа спостережуваних вагітних вимагали госпіталізації до ВРІТ та респіраторної підтримки [94, 136].

Таким чином, епідемія грипу А Н₁Н₁ внесла істотні зміни у розуміння значення розвитку легеневої патології під час вагітності. Вона не тільки змінила структуру ЕГП, а саме, призвела до підвищення показників материнської смертності від не акушерських причин на 24 %,

але й підкреслила значення вагітності, як фактора ризику тяжкого перебігу пневмонії та розвитку гострої дихальної недостатності [32, 33, 36, 86, 87, 103, 106, 136].

Загальноновизнано, що захворюваність на пневмонію у вагітних співставна з такою у невагітних жінок віком від 18 до 40 років. Так, захворюваність на НП у вагітних у США становить 0,12–0,13 %, у той же час, за даними по Україні за 2008 рік, вона реєструвалася на рівні 0,78–2,7 на 1000 пологів, незалежно від терміну вагітності [34, 129, 135, 151].

Важливо підкреслити той факт, що вагітність, як фізіологічний стан, не сприяє розвитку НП, проте, асоціюється з більшим числом ускладнень цього захворювання.

Слід зазначити, що за підсумками пандемії грипу А H₁N₁ були виділені фактори ризику більш тяжкого перебігу пневмонії, пов'язані з станом дихальної системи матері, це – наявність хронічних захворювань органів дихання, на сам перед бронхіальної астми. За даними деяких досліджень астму у анамнезі мали 16 % госпіталізованих з приводу пневмонії вагітних. [87, 119]. Також, у дослідженні М. В. Munn et al., 1999, БА визначена як фактор, що підвищує ризик розвитку пневмонії у вагітних у п'ять разів [152].

Бронхіальна астма (БА) – найбільш поширене хронічне захворювання дихальної системи у вагітних і, протягом багатьох років, залишається важливою проблемою громадської охорони здоров'я [103, 106]. За даними різних досліджень, вона зустрічається у 8–13 % вагітних жінок [103, 106]. Оскільки в гестаційний період «мати дихає за двох», особлива увага у цієї групи хворих, приділяється збереженню контролю захворювання та попередженню розвитку загострень.

На сьогоднішній день неможливо передбачити перебіг БА під час вагітності в кожному конкретному випадку. Ще в вісімдесятих роках двадцятого століття, у результаті проспективного дослідження серед 330 вагітних з астмою, було показано, що в однієї-третьої пацієнток перебіг

БА погіршується, у третини – поліпшується, і залишається без змін у інших, так звана «гіпотеза 1/3» [130].

У найбільш авторитетних міжнародних рекомендаціях, таких як Global strategy for asthma management and prevention, 2015 (GINA) вагітність розглядається як фактор ризику загострень БА [19]. Головними умовами для зниження ризику розвитку ускладнень з боку матері (пreeклампсія) і плоду (народження дітей з низькою масою тіла, передчасні пологи) є досягнення контролю БА [145].

Слід зауважити, що найбільш розповсюдженими причинами зниження контролю БА є низька прихильність до базисної терапії та загострення на тлі вірусної інфекції.

Вірусну етіологію мають до 80 % загострень БА [121, 38]. У своїй роботі V. E. Murphy et al., 2006 показали, що вагітні, особливо з БА, є більш сприйнятливими до респіраторних вірусів через фізіологічну імуносупресію. Так, 34 % вагітних з важким загостренням БА пов'язували погіршення стану з перенесеною респіраторною вірусною інфекцією [177]. У той же час, K. Belanger et al., 2010, пов'язували зміну перебігу БА під час вагітності із тяжкістю захворювання до вагітності та із прихильністю до базисної терапії [105].

У свою чергу, опитування щодо ставлення майбутніх матерів до базисної терапії, проведене K. Chambers, 2003 серед 500 жінок дітородного віку з БА, виявило, що 82 % респондентів були стурбовані можливим негативним впливом інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) на плід, а 36 % мали намір відмовитися від призначеного лікування під час вагітності [89].

Одним із важливих напрямів у веденні вагітних з БА є контроль показників ФЗД. Проте, дані щодо впливу фізіологічних змін системи дихання під час вагітності є суперечливими, що може викликати утруднення при оцінці результатів спірометрії у даної категорії хворих.

Дані, щодо вивчення впливу фізіологічної вагітності на показники дихальних об'ємів зустрічаються у світовій літературі ще з 1988 року. На той час вважали, що у гестаційний період відбувається значне зниження всіх показників ФЗД [92]. Проте, подальші дослідження, виконані на більш досконалому обладнанні, показали, що найбільш зміненими у вагітних є показники залишкових об'ємів легень, а саме резервна ємність видиху. Проте, за даними деяких досліджень, істотних змін зазнають також життєва ємність легень та об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), зміни останнього пов'язують з впливом чинника куріння [85, 131, 171]. Також, існує припущення, що слизова оболонка нижніх дихальних шляхів може зазнавати таких самих змін що і верхніх, а саме набрякати у результаті гормонально-опосередкованого капілярного застою. Цей фактор також розглядається як передумова до змін показників ФЗД за обструктивним типом [80, 186].

Наведені вище дані підкреслюють той факт, що вагітні з патологією дихальної системи є особливою категорією пацієнтів, яка потребує підвищеної уваги з боку лікарів. Слід пам'ятати, що вагітність підвищує навантаження на організм в цілому і, зокрема, на дихальну систему. Це може призводити до змін клінічного перебігу гострих (НП, бронхіт), декомпенсації хронічних (БА, муковісцидоз, вроджені вади розвитку легень) захворювань, та демаскувати раніше не встановлену бронхолегеневу патологію.

Важливо підкреслити, що питання раціональної антибактеріальної терапії ІНДШ у вагітних набувають особливого значення, бо призначена терапія має не тільки відповідати вимогам зменшення поширеності резистентних мікроорганізмів а й має бути безпечною для плода.

Більш глибоке розуміння особливостей перебігу захворювань дихальної системи у вагітних можливе при детальному розгляді її фізіологічних змін, які впливають як на клінічну картину, так і на тактику діагностики та лікування.

1.1. Фізіологічні зміни системи органів дихання під час вагітності.

Зміни дихальної системи починаються ще з першого тижня вагітності. За рахунок секреції прогестерону змінюються дихальні обсяги, а іноді і частота дихальних рухів (ЧДР). Подібні явища можна спостерігати у невагітних жінок в лютеїновій фазі циклу або при призначенні їм прогестерону.

1.1.1. Структурні зміни дихальної системи.

Збільшення ЧДР при нормальному перебігу вагітності пов'язано зі змінами механіки дихання, а також із впливом прогестерону на дихальний центр (ДЦ). Під час вагітності підвищується чутливість ДЦ до хімічних (концентрація CO_2), метаболічних (рН крові) і механічних (зміна дихальних обсягів) стимулів. Це призводить до майже в двічі більшої вентиляційної відповіді на гіпоксію та розвитку суб'єктивного відчуття задишки, особливо на пізніх строках вагітності. У післяпологовому періоді, в міру зниження рівня прогестерону, чутливість ДЦ відновлюється до нормального рівня [68, 80].

Підвищення еластичності зв'язкового апарату грудної клітини призводить до збільшення її окружності на 5 см, а міжреберного кута з 68° до 103° на ранніх термінах вагітності, ще до значного збільшення розміру матки. Це пов'язано із впливом гормону релаксину [68, 80, 186].

Релаксин являє собою білковий гормон жовтого тіла. Його рівень найбільш високий в першому триместрі, але він продовжує визначатися протягом всієї вагітності. Вивільнення релаксину з жовтого тіла може стимулюватися хоріонічним гонадотропіном. Показано, що релаксин пригнічує скорочення матки і забезпечує еластичність лобкового симфізу а також має здатність розширювати судини [13].

1.1.2. Функціональні зміни дихальної системи.

Одночасно зі структурними змінами дихальної системи розвиваються і функціональні, а саме, змінюються деякі легеневі об'єми.

Починаючи з дванадцятого тижня вагітності, функціональна залишкова ємність (ФЗЄ) зменшується на 10–25 %. Хвилинна вентиляція зростає протягом всієї вагітності і до терміну пологів збільшується на 20–40 %. Альвеолярна вентиляція зростає на 50–70 %, щоб компенсувати респіраторний алкалоз, що розвивається під впливом прогестерону [80, 102, 186].

При збільшенні матки діафрагма піднімається на 4 см, при цьому її екскурсія зберігається. За рахунок підвищення внутрішньочеревного тиску комплаєнс грудної клітини зменшується на 35–40 %, при збереженні комплаєнсу легень. У межах нормальних значень залишаються життєва ємність легень та сила дихальної мускулатури [84].

1.1.3. Зміни газового складу крові.

Фізіологічна гіпервентиляція призводить до розвитку дихального алкалозу – P_aCO_2 дорівнює 28–32 мм рт. ст. (продукція CO_2 збільшується в межах від 30 до 300 мл/хв), у той час як P_aO_2 збільшується до рівня 105 мм рт. ст. таким чином, навіть незначні зміни газового складу крові матері призводять до значних змін рівня оксигенації плода [137].

Оскільки «мати дихає за двох», для попередження гіпоксії плода, парціальний тиск кисню у артеріальній крові жінки має дорівнювати 70 мм рт. ст. і вище, що відповідає рівню сатурації 95 % і більше [79].

Потреба організму в кисні під час вагітності зростає на 15–20 %, при цьому зменшуються резервні обсяги легень. Таким чином, підвищення споживання кисню і зниження компенсаторних можливостей дихальної системи, є факторами ризику розвитку вираженої дихальної недостатності за наявності хронічної або гострої респіраторної патології.

Крім того, слід розглянути зміни інших органів і систем, що впливають на перебіг і тактику лікування пневмонії та інших захворювань органів дихання у вагітних.

1.2. Фізіологічні зміни інших органів і систем, що можуть впливати на перебіг негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів у вагітних.

1.2.1. Структурні та функціональні зміни серцево-судинної системи.
Зміни показників гемодинаміки та артеріального тиску під час фізіологічної вагітності:

- 1) ОЦП (обсяг циркулюючої плазми) зростає на 30–40 % , тобто на 1–1,5 л;
- 2) ХОК (хвилинний об'єм кровообігу) збільшується на 40–60 % (за рахунок ударного об'єму серця і тахікардії);
- 3) значно знижується ЗПОС (загальний периферичний опір судин) (за рахунок підвищення синтезу простагліцину та оксиду азоту), збільшуватися цей показник починає з III триместру.

Адаптаційні процеси серцево-судинної системи у вагітних:

- 1) підвищення венозного тиску на ногах;
- 2) синдром стискання нижньої порожнистої вени, або «гіпотензивний синдром»;
- 3) невелика дилатація ЛП і ЛШ без істинної гіпертрофії міокарда.

1.2.2. Структурні та функціональні зміни нирок під час вагітності.

- 1) Збільшення розміру нирок: вже на початку вагітності розширюється чашково-лоханкова система (гіперпрогестеронемія та механічний вплив збільшеної матки у другу половину вагітності; розмір нирки по довжині зростає на 1,5–2 см). Дилатація зазвичай асиметрична (більше праворуч) [68, 79, 137];

- 2) Вже в ранні терміни вагітності зростає нирковий кровообіг (на 25–35 %) і клубочкова фільтрація (на 35–50 %). Зазначені показники знижуються тільки безпосередньо перед пологам [68, 79, 137];
- 3) Зміни ниркової гемодинаміки супроводжуються зниженням сироваткового рівня продуктів азотистого метаболізму (рівень креатиніну не перевищує 90 мкмоль/л) [68, 79, 137];
- 4) Нормальні значення швидкості клубочкової фільтрації, розраховані по кліренсу ендogenous креатиніну, у вагітних складають 120–150 мл/хв [68].
- 5) Зростання клубочкової фільтрації не супроводжується підвищенням канальцевої реабсорбції, тому у вагітних можуть розвиватися:
 - а) фізіологічна протеїнурія (не більше 0,3 г/добу);
 - б) фізіологічна глюкозурія;
 - с) збільшення секреції бікарбонатів з розвитком стійкої лужної реакції сечі (компенсація респіраторного алкалозу) [68, 79, 137].

1.2.3. Зміни водно-сольового гомеостазу.

На тлі збільшення продукції мінералокортикоїдів зростає реабсорбція натрію нирками. До терміну пологів сумарне накопичення натрію сягає близько 900 Мекв/л, що відповідає 6–8 л рідини. Третина цього обсягу розподіляється в організмі матері, а дві третини – в організмі плоду. В організмі матері натрій накопичується в позаклітинному просторі, інтерстиції і судинному руслі рівномірно. Тканини стають гідрофільними, зростає внутрішньосудинний об'єм.

Внаслідок затримки натрію і води розвиваються наступні явища:

- 1) фізіологічні набряки (нестійкі, провокуючі фактори – зловживання сіллю, фізичне перевантаження, спекотна погода. Легко зникають після припинення дії провокуючого фактору або в стані фізичного спокою, особливо в положенні на лівому боці);

- 2) феномен розведення крові (гематокрит не перевищує 35–36 %; нормальні значення гемоглобіну складають 100–120 г/л; приблизно на 10 г/л зменшується концентрація загального білка і альбуміну) [68, 79].

1.2.4. Зміни слизових оболонок дихальних шляхів.

Гормонально опосередковані зміни судин дихальних шляхів призводять до капілярного застою і набухання слизової носа, ротоглотки і трахеї. Під час вагітності можуть відзначатися «закладеність носа», зміна голосу, підвищення ймовірності розвитку ГРВІ.

1.2.5. Зміни імунітету.

На тлі вагітності відбувається зниження цитотоксичної активності лімфоцитів, зменшення кількості T-helper і зниження активності NK-killer, що підвищує сприйнятливість до вірусних та грибкових інфекцій. Для вагітних з наявністю вогнищ гострої і хронічної інфекції характерно пригнічення клітинного, і відсутність адекватної реакції з боку гуморального імунітету. Вагітність збільшує ризик ускладнень грипу на 50 %.

Зазначені вище фізіологічні зміни організму вагітної жінки впливають не тільки на клінічний перебіг а й на діагностичну та лікувальну тактики при НІНДШ [13, 68, 79].

1.3. Підходи до діагностики та лікування негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів у вагітних.

В останні роки увагу світової медичної спільноти привертають питання удосконалення підходів до діагностики та лікування НІНДШ. Це обумовлено тим, що, по-перше, ця група захворювань, за даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), займає п'яте місце серед причин смерті в Європі [114]. А, по-друге, є однією з провідних

причин нераціонального використання антибактеріальних препаратів. Так, у Європі та США антибіотики призначаються у більш ніж двох-третинах випадків ІНДШ, що є неприпустимим з огляду на зростання резистентності мікроорганізмів [148].

Слід зазначити, що і серед вагітних, найбільш розповсюдженою групою лікарських засобів є саме антибіотики (АБ). Так, за даними С. De Vigan et al., 1999, частота їх призначення у цієї категорії пацієнтів, в Європі склала 12,3 % [97].

Призначення антибактеріальної терапії під час вагітності являє собою особливу проблему, при вирішенні якої необхідно враховувати питання безпеки плоду. Це пов'язано з тим, що жоден антибіотик не відноситься до категорії «А» за класифікацією FDA, тобто не є абсолютно безпечним для застосування в гестаційному періоді [24, 148].

Серед ІНДШ, що найчастіше зустрічаються у вагітних, найбільшою кількістю ускладнень з боку матері і плоду супроводжується НП [37, 39, 40, 42, 44]. У той же час, це захворювання є абсолютним показом для призначення антибактеріальної терапії.

З огляду на вище наведене, особливої актуальності набувають питання своєчасної діагностики пневмонії та її раціональної антибактеріальної терапії у вагітних.

1.3.1. Діагностика негоспітальної пневмонії у вагітних.

На сьогоднішній день вагітні з НП не розглядаються як окрема категорія хворих у жодному офіційному документі, окрім наказів та клінічних рекомендацій, щодо ведення ГРВІ та грипу [28, 50, 51, 55, 86, 87].

Однак, актуальність питань необхідності розробки особливого підходу до лікування цієї категорії хворих знайшла своє відображення у проекті клінічних настанов з ведення НП у дорослих осіб, розробленого

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» [28].

Визначення та критерії постановки діагнозу НП у вагітних не відрізняються від таких для загальної популяції.

Пневмонія — гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації [47].

Клінічні прояви НП у вагітних можуть відрізнятися від класичної картини перебігу захворювання у зв'язку із фізіологічними змінами дихальної та інших систем [117, 123].

Дані щодо виразності клінічних проявів НП у вагітних, наведені у різних літературних джерелах, різняться між собою. Так, у дослідженні P. S. Ramsey et al., 2001 скарги на кашель з мокротинням були виявлені у 59,3 % хворих, а задишка та біль у грудній клітині турбували відповідно 32,2 % та 21,0 % хворих. Проте, даними A. M. Abdel Dayem et al., 2013 з 122 вагітних, включених у дослідження, скарги на кашель були у 89,9 %, але продуктивним він був у 66,0 %. Також вищими були розповсюдженість задишки (66,0 %) та болі у грудній клітині (35,0 %.) [149, 169].

У вагітних, у зв'язку з вище зазначеними фізіологічними змінами газового складу крові та зниженням толерантності до гіпоксії, слід звертати особливу увагу на такий симптом як задишка. У першому триместрі вагітності вона турбує близько 15 % жінок, майже 50 % у терміні до 19 тижнів і до 75 % у третьому триместрі. У 60 % вагітних задишка виникає тільки при фізичному навантаженні, а у 20 % — у спокої [188]. Тому, оцінку такого симптому як задишка у вагітних необхідно проводити у поєднанні із вимірюванням сатурації крові киснем за допомогою пульсоксиметра, з подальшим визначенням газового складу крові за необхідності.

Для встановлення діагнозу НП у вагітних використовують критерії визначені Наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р [47]:

Діагноз НП є визначеним (категорія доказів «А») за наявності підтвердженої рентгенологічно вогнищевої інфільтрації легеневої тканини і, принаймні, двох з нижчеперелічених ознак:

- 1) гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38 °С;
- 2) кашель з виділенням мокротиння (в мазку пофарбованому за Грамом вміст нейтрофілів більше 25 та епітеліальних клітин менше 10 у полі зору при дослідженні не менше 8–10 полів зору при малому збільшенні);
- 3) фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації);
- 4) лейкоцитоз (більше $10 \cdot 10^9/\text{л}$) та/або паличкоядерний зсув (більше 10 %).

Визначення кількості лейкоцитів та підрахунок лейкоцитарної формули – найбільш доступні і швидкі методи виявлення запальної відповіді організму. Однак, у вагітних, може спостерігатись фізіологічне підвищення кількості лейкоцитів до рівнів у $14\text{--}15 \cdot 10^9/\text{л}$, що може ускладнити діагностику НП [80, 84]. На користь цього свідчать дані дослідження, М. Е. Bauer et al., 2014 опубліковані у *Obstetrics Gynecology journal*. Автори показали, що критерії, які використовують для діагностики синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) (*англ. – systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*), одним з яких є підвищення кількості лейкоцитів, співпадають із фізіологічними параметрами характерними для другого та третього триместрів вагітності, за виключенням змін температури тіла (табл. 1.3.1) [139].

Таблиця 1.3.1

**Критерії визначення ССЗВ за American College of Chest Physicians
(ACCP) / Society of Critical Care Medicine (SCCM)**

(цитується за [162])

Показник	Зміни
Температура тіла	$>38^{\circ}\text{C}$ або $<36^{\circ}\text{C}$
ЧСС	>90 уд/хв
ЧДР	>20 /хв або $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт. ст.
Рівень лейкоцитів	$>12 \cdot 10^9/\text{л}$ або $<4 \cdot 10^9/\text{л}$

Слід зауважити, що об'єм обов'язкових методів дослідження для діагностики НП у вагітних такий самий, як і для загальної популяції. Проте, необхідно підкреслити, що вагітність, на будь-якому терміні, не є протипоказанням для проведення рентгенологічного обстеження у повному обсязі (пряма та ліва бокова проекції). Однак, ця процедура виконується з екрануванням органів черевної порожнини.

За даними Національної ради з радіаційного захисту та вимірювань (NCRP, США) ризик згубного впливу на плід вкрай малоймовірний при дозі випромінювання меншій за 0,1 Гр (10 рад). Рівні припустимого випромінювання для безпеки плоду визначені нижче дози у 0,05 Гр (5 рад). Тобто, для досягнення порогу можливого несприятливого впливу на плід, вагітній має бути проведено близько 1000 рентгенограм органів грудної клітини (ОГК) (доза випромінювання при проведенні рентгену ОГК менша за 0,01 мГр або 0,001 рад) [83, 142].

Однак, проведення рентгенографічного дослідження, як і будь-якого іншого, потребує інформованої згоди пацієнта. На жаль, ще зустрічаються випадки відмови вагітних від рентгенологічного обстеження, що ускладнює діагностику НП.

1.3.2. Оцінка ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії у вагітних та підходи до визначення місця лікування.

Для визначення ступеня тяжкості перебігу захворювання, необхідності госпіталізації та вибору місця лікування (амбулаторне, стаціонар або ВІТ) у пацієнтів загальної популяції з НП використовують декілька шкал та алгоритмів. Найбільш широко у нашій країні використовуються розподіл хворих за клінічними групами та критерії тяжкого перебігу НП, визначені наказом МОЗ України №128, а також шкали CURB-65 та її спрощена версія CRB-65, Pneumonia Severity Index (PSI) також відомий як Pneumonia Outcomes Research Team (PORT). Менш широко у щоденній практиці використовують шкалу SMART-COP або її скорочену версію SMRT-CO (Додаток 1) [39, 47, 153, 185].

Однак, при веденні НП у вагітних питання про необхідність госпіталізації не розглядається. На сьогоднішній день, за підтвердження діагнозу НП, госпіталізації підлягають жінки на будь-якому терміні вагітності не залежно від тяжкості перебігу захворювання. Доцільність такої тактики ведення цієї категорії хворих підтримується багатьма провідними спеціалістами [28, 42, 44]. Це обумовлено тим, що вагітні схильні до швидкого розвитку дихальної недостатності, яку важко передбачити, спираючись на наявні клінічні критерії тяжкості НП. Проте, питання вибору місця госпіталізації (обсерваційне відділення або ВІТ) все ще залишається складним, через те, що необґрунтоване перебування у ВІТ призводить не тільки до збільшення витрат на лікування, а і підвищує ризик приєднання госпітальної флори.

Згідно з Наказом МОЗ України №128 госпіталізації до ВІТ підлягають хворі IV клінічної групи з тяжким перебігом НП. Діагноз тяжка НП встановлюється за наявності у хворих не менше двох «малих» критеріїв або одного «великого» критерію [47].

Таблиця 1.2

Критерії встановлення діагнозу тяжка негоспітальна пневмонія
(цитуються за [47])

«Малі критерії»
– ЧД 30 за 1 хвилину і більше; – порушення свідомості; – SpO₂ менше 90 % за даними пульсоксиметрії; – РаО₂ нижче 60 мм рт. ст.; – систолічний артеріальний тиск (АТ) нижче 90 мм рт. ст.; – ураження обох легень або багатьох часток легень; – наявність порожнин розпаду, плеврального випоту.
«Великі» критерії
– потреба у проведенні штучної вентиляції легень; – швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін у легенях; септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів протягом 4 годин і більше; – гостра ниркова недостатність

Слід зауважити, що наведені критерії радше констатують тяжкий перебіг захворювання і не пристосовані для прогнозування ризику розвитку цього стану. Хоча останнє, на сьогоднішній день, є пріоритетним напрямом у веденні хворих з НП [41, 81, 132]. Крім того, наведені критерії не враховують деякі важливі особливості фізіології вагітності. Зокрема, рівень сатурації кисню, який у цієї категорії хворих має бути на рівні 95 % і вище, щоб забезпечувати газообмін між плацентою та плодом [170]. Особливе значення цього показника обумовлено тим, що зниження РаО₂ від 70 мм рт. ст. і менше, призводить до недостатності матково-плацентарного газообміну [108, 179]. Таким чином, при вирішенні питання

про необхідність кисневої підтримки вагітної необхідно враховувати потреби не тільки організму вагітної, а й плоду.

На думку багатьох спеціалістів застосування шкал CURB-65 і PSI у вагітних теж має суттєві обмеження, які, насамперед, пов'язані з фізіологічними змінами показників, що використовуються для оцінки стану хворих. Так, N. P. Yost et al., 2010 показали, що при використанні PSI для оцінки стану вагітних з НП, дві третини з госпіталізованих хворих, повинні були б лікуватись амбулаторно, але при цьому 13 % з них мали ризик повторної госпіталізації через погіршення перебігу захворювання [77, 178].

В останні роки у світовій практиці для оцінки тяжкості стану пацієнтів з НП, все частіше використовується шкала SMART-COP та її спрощена версія SMRT-CO. Існують літературні дані які свідчать про її більшу діагностичну точність у вирішенні питання про місце госпіталізації хворих, що особливо важливо для вагітних з НП [39, 56, 91, 185].

1.4. Підходи до раціональної антибактеріальної терапії негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів та перспективи їх удосконалення у вагітних.

Підвищена увага дослідників до раціональної фармакотерапії при лікуванні НІНДШ викликана постійно зростаючими показниками резистентності мікроорганізмів до основних груп антибактеріальних препаратів. Саме ця група захворювань, що включає у себе, як НП (переважно бактеріальної етіології), так і гострий бронхіт (переважно вірусного походження), на думку багатьох спеціалістів, відповідальна за зростання показників резистентності. Оскільки майже 75 % хворих на НІНДШ отримують антибіотики [167, 172].

На сьогоднішній день єдиним методом визначення природи збудника НІНДШ залишається його виділення культуральним методом або за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Серологічна

діагностика дозволяє ідентифікувати таких збудників як *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* і *L. pneumophila*.

Проте, накопичений досвід верифікації збудників НП показує, що у 50 % хворих етіологічний агент залишається невстановленим [28].

Найгірші показники виділення респіраторних патогенів спостерігаються серед пацієнтів з НП, що лікуються амбулаторно, та у госпіталізованих хворих з нетяжким перебігом захворювання. Тому, у багатьох клінічних рекомендаціях (IDSA/ATS, 2007; BTS, 2009) у пацієнтів даної категорії, цей діагностичний етап не є обов'язковим і використовується лише в окремих випадках та за умов проведення епідеміологічних досліджень [28, 126, 129, 153].

У той же час, ідентифікація збудника є найбільш успішною у пацієнтів з тяжкою негоспітальною пневмонією. Це обумовлено вищою якістю досліджуваного матеріалу, який частіше отримують за допомогою інвазивних методик (бронхоскопія), що у поєднанні з комбінацією сучасних методів діагностики (ПЛР), дозволяє ідентифікувати збудника у майже 80 % випадків [1].

Відомо, що етіологія НП у вагітних суттєво не відрізняється від такої серед дорослого населення без супутніх факторів ризику (табл. 1.4.1.).

Найчастіше збудником захворювання є *S. pneumoniae*, на частку якого припадає 26–50 % випадків НП. Винятком є пацієнтки з тяжким перебігом захворювання та з госпітальною пневмонією. Частими збудниками тяжкої пневмонії при наявності клінічно значущої супутньої патології є: *H. influenzae*, *S. aureus* та Грам-негативні мікроорганізми.

Таблиця 1.4.1

Основні збудники негоспітальної пневмонії у вагітних

Перебіг захворювання	Збудники
нетяжкий	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i>
тяжкий	<i>S. pneumoniae</i> , атипові мікроорганізми, <i>H. influenzae</i> , грамнегативні мікроорганізми
тяжкі супутні захворювання	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , грамнегативні мікроорганізми

Серед нетипових для загальної популяції етіологічних чинників НП, виділяють віруси грипу та вітряної віспи, які складають 5 % від загального числа ідентифікованих збудників [37, 45, 135, 169].

Вагітні більш схильні до розвитку ГРВІ і грипу, особливо в умовах мінливої антигенної структури багатьох вірусів. Для цієї групи пацієнток, в період епідемії грипу, характерні високі показники захворюваності – 10,5 на 10,000 (95 % довірчий інтервал, 6,7–14,3), що значно перевищує такі у жінок дітородного віку 1,91 з 10,000 (95 % довірчий інтервал 1,51–2,31) [124, 178].

Незважаючи на впровадження новітніх методів ідентифікації інфекційних агентів, рішення про призначення антибактеріальної терапії та вибір препарату, досі базуються на клінічній картині перебігу захворювання. Однак, відсутність специфічних клінічних проявів, які б дозволили диференціювати НІНДШ бактеріальної етіології від вірусної, сприяє подальшому підвищенню показників нерационального використання антибіотиків.

З огляду на це, в останні роки інтенсивно розробляються методи об'єктивізації показань до застосування антибіотиків. Найбільша кількість робіт з цього напрямку була присвячена вивченню можливості

вдосконалення діагностики бактеріальної інфекції за допомогою використання біомаркерів запалення, а саме: С-реактивного протеїну (СРП) та прокальцитоніну (ПКТ), а також запальних цитокінів – інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактору некрозу пухлин-альфа (TNF- α). Проте, використання IL-6 та TNF- α у клінічній практиці обмежене, через високу собівартість на невелику специфічність [72, 88, 127, 184].

Найбільшу доказову базу, щодо використання у хворих з НІНДШ різного ступеня тяжкості, серед наведених біомаркерів, має ПКТ.

ПКТ – прогормон, який складається із 116 амінокислот і є попередником гормону щитоподібної залози кальцитоніну. Вперше він був описаний у 1993 році, як розчинний білок, що виділяється у крові хворих з проявами системної запальної реакції, що виникла у відповідь на бактеріальну інфекцію [95, 122]. Його відносять до особливого класу молекул, які у англomовній літературі називають “hormokines”, через їх здатність проявляти цитокіноподібні властивості [144].

Використання цього біомаркеру у діагностиці бактеріальних інфекцій обумовлена особливостями його кінетики. Найбільш виразне підвищення рівня ПКТ спостерігається за наявності системної запальної відповіді, викликаной бактеріальною інфекцією. За наявності обумовленої бактеріями системної запальної відповіді, активація експресії гену кальцитоніну (CALC-I) відбувається майже в усіх паренхіматозних органах (легені, печінка, нирки) та призводить до вивільнення значної кількості прогормону у системний кровообіг [144].

До сьогодні механізм активації синтезу ПКТ у відповідь на бактеріальну інфекцію, достеменно не відомий. Але розглядаються дві основні теорії: прямої стимуляції бактеріальним ендотоксином або опосередкованого впливу медіаторів гуморального або клітинного імунітету (IL-1 β , IL-6, TNF- α) [93, 95, 121, 134, 143].

Слід зазначити, що ще однією особливістю ПКТ є його низькі концентрації у випадку вірусної інфекції. Останні дослідження показали,

що інтерферон-гамма (If- γ), який виділяється макрофагами для протидії вірусу, пригнічує експресію гену CALC-I та синтез TNF- α [93, 95, 121, 134, 144].

Незважаючи на більшу доступність та простоту використання у клінічній практиці, С-РП поступається ПКТ у швидкості виділення у системний кровообіг та у специфічності щодо бактеріальної інфекції, особливо у випадках тяжкого перебігу захворювання [10, 98, 99, 111]. Також, використання С-РП може бути обмежене у вагітних з надмірною вагою або ожирінням, тому, що деякі літературні дані, вказують на підвищення рівня цього маркера у цих категорій жінок [90, 96].

Для діагностики та диференціальної діагностики НІНДШ було розроблено наступні порогові значення ПКТ (табл. 1.4). вони базуються на даних популяційних досліджень, які показали, що у здорової людини концентрація ПКТ визначається на рівні значно меншому за 0,05 нг/мл. Тоді як високі значення цього маркера (більше 2 нг/мл) характерні для вогнищевих бактеріальних інфекцій, травм або сепсису.

Таблиця 1.4.2

**Диференціально-діагностичні значення ПКТ у хворих з інфекціями
нижніх дихальних шляхів
[цитується за 111]**

Рівень ПКТ (нг/мл)	Інтерпретація результату
< 0,1	Вказує на відсутність бактеріальної інфекції. Призначення АБ наполегливо не рекомендується.
$\geq 0,1$ але $\leq 0,25$	Вказує на відсутність бактеріальної інфекції. Призначення АБ не рекомендується.

0,25–0,5	Можлива бактеріальна інфекція. Рекомендовано розпочати лікування АБ.
$\geq 0,5$	Висока ймовірність бактеріальної інфекції. Наполегливо рекомендується призначення АБ.

П р и м і т к а . У диференціальній діагностиці НІНДШ використовують тільки високочутливі методи визначення ПКТ

Крім вирішення питань про необхідність призначення антибіотиків, ПКТ широко використовують для регулювання тривалості курсу антибактеріальної терапії. На сьогоднішній день існує вагома доказова база щодо ефективності використання визначення рівня цього маркера як додаткового інструменту, що полегшує прийняття рішень про призначення або припинення лікування антибактеріальними препаратами у хворих з НІНДШ. Це, в свою чергу, призводить до зменшення кількості призначень та скорочення курсів лікування антибіотиками [111, 160, 164, 166, 183].

У 2012 році було опубліковано результати аналізу 18 найбільших рандомізованих клінічних досліджень, у яких порівнювали ефективність застосування двох схем регуляції тривалості лікування антибіотиками: традиційної, що базується на сукупності клінічних проявів достатності антибактеріальної терапії (зменшення лейкоцитозу, лихоманки і т. д.) та схеми, що спирається на динамічні зміни рівня ПКТ. Аналіз показав, що, у хворих з НІНДШ різного ступеню тяжкості, використання алгоритмів ініціації та відміни антибактеріальної терапії з використанням визначення рівня ПКТ, достовірно знижує частоту і тривалість застосування антибіотиків, у порівнянні з клінічними критеріями достатності лікування [166]. У тому ж році зіставні дані було опубліковано у огляді Кокранівського товариства (Cochrane Acute Respiratory Infections Group) [163].

Слід зауважити, що автори обох публікацій відзначають, що одним з критеріїв виключення у проаналізованих дослідженнях була вагітність. Це не дозволяє екстраполювати отримані дані на цю категорію хворих і обумовлює необхідність подальших досліджень [163, 164, 166].

На сьогоднішній день опубліковано ряд робіт, у яких досліджували можливість застосування ПКТ під час вагітності. Проте, у цих дослідженнях вивчали можливість використання цього маркера для діагностики прееклампсії та інфекцій сечовивідних шляхів, а також визначали його рівень при неускладненій вагітності [58, 125, 162].

Так, у своїй роботі по вивченню рівнів ПКТ на різних термінах неускладненої вагітності С. Rascolat et al., 2011 показали, що рівні цього маркера у I, II і III триместрах не перевищують вімітку у 0,05 нг/мл, тобто верхньої межі референтних значень для здорових невагітних жінок дітородного віку [162]. Це свідчить на користь того, що і для вагітних з НІНДШ можлива розробка критеріїв призначення та відміни внтибіотиків на підставі визначення рівня ПКТ.

Однак, слід зауважити, що у вищезазначеному дослідженні, рівні ПКТ вагітних порівнювали з нижнім пороговим значенням, що використовують для вирішення питання про призначення антибіотиків (0,25 нг/мл) у загальній популяції. Тоді як група контролю, що складалась із невагітних жінок, за дизайном дослідження, була відсутня.

Необхідність залучення групи контролю обумовлена нещодавно опублікованими даними, про вплив сироватки вагітних на синтез ПКТ людськими макрофагами. Так, в умовах *in vitro*, присутність сироватки вагітної, знижує синтез ПКТ у відповідь на стимуляцію бактеріальними екзотоксинами [181].

Все вищезазначене обумовлює необхідність подальшого вивчення рівнів ПКТ при вагітності з неускладненим перебігом та за наявності НІНДШ, з метою застосування отриманих даних для регуляції призначення антибіотиків цій категорії хворих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн дослідження.

Дослідження проводилось у період з 2012 по 2015 рр. і складалось з наступних етапів (рис. 2.1.1).

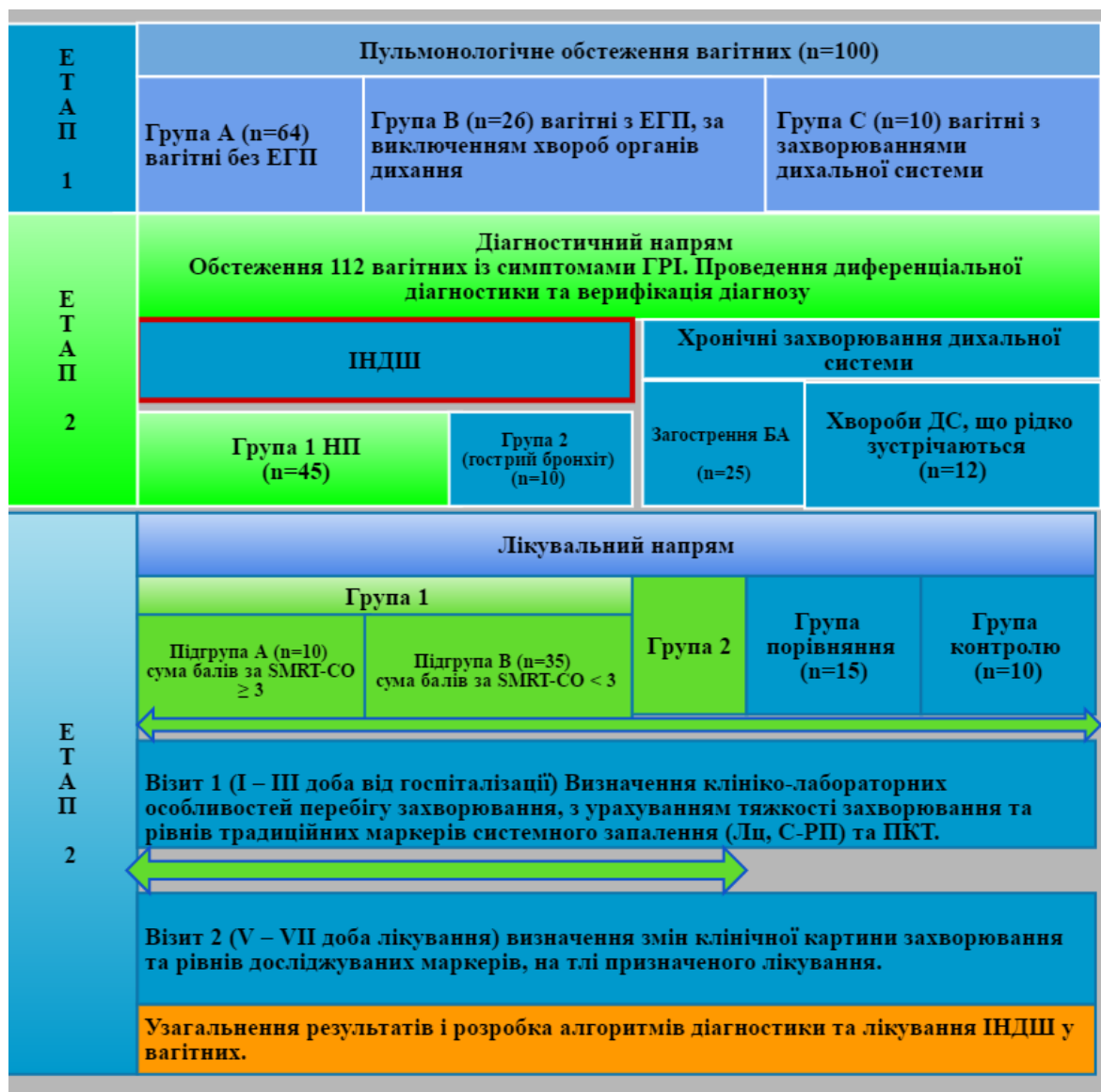


Рис. 2.1.1. Дизайн дослідження

Набір клінічного матеріалу для виконання дисертаційної роботи проводився на базі відділень патології вагітних та акушерської реанімації Комунального закладу «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова», Комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» Дніпропетровської обласної ради» та консультативно-діагностичного центру «Спіро» кафедри внутрішньої медицини 1 державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

На першому етапі дослідження проводили поглиблений збір анамнезу щодо наявності респіраторних скарг із подальшим визначенням ФЗД, у вагітних, що перебували у акушерському відділенні та відділенні патології вагітності на у період із лютого 2013 по квітень 2013 рр.

На другому етапі роботи, з метою вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу НІНДШ у вагітних, було обстежено 112 вагітних, які звернулись за амбулаторною допомогою або були госпіталізовані до стаціонару із симптомами гострої респіраторної інфекції (ГРІ).

Для досягнення сформульованої мети і розв'язання поставлених завдань, а також, враховуючи особливості розвитку і складність диференціальної діагностики нешпитальних НІНДШ у вагітних на цьому етапі, робота проводилась у двох напрямках:

- діагностичний – верифікація діагнозу з наступним визначенням клініко-лабораторних особливостей перебігу нешпитальних НІНДШ (НП, гострий бронхіт) у вагітних із урахуванням тяжкості перебігу захворювання та виразності системного запалення;
- лікувальний – динамічне спостереження за клінічним перебігом нешпитальних НІНДШ на тлі призначеного лікування. Визначення особливостей змін рівнів традиційних маркерів системного запалення (Лц, С-РП) та ПКТ.

На підставі проаналізованих даних і зроблених висновків запропоновано алгоритми диференціальної діагностики та лікування вагітних з нешпівітальними НІНДШ .

2.2. Загальна характеристика хворих та груп дослідження

На першому етапі роботи, для досягнення сформульованої мети і розв'язання поставлених завдань було проведено поглиблений збір анамнезу щодо наявності респіраторних скарг із подальшим визначенням ФЗД у 100 вагітних (вік ($M \pm m$) – $27,0 \pm 0,8$ років, термін вагітності ($M \pm m$) – $32,0 \pm 0,7$ тижнів), що перебували у акушерському відділенні та відділенні патології вагітності на момент проведення дослідження (лютий 2013 – квітень 2013 рр.).

Таким чином, за ознакою наявності або відсутності екстрагенітальної патології, а також, хвороб органів дихання, вагітні були розподілені на три групи:

- група А ($n = 64$) – вагітні без клінічно значущої акушерської та екстрагенітальної патології;
- група В ($n=26$) – вагітні із ЕГП, за виключенням хвороб органів дихання та без клінічно значущої акушерської патології;
- група С ($n=10$) – вагітні із захворюваннями дихальної системи та без клінічно значущої акушерської патології.

Вагітні усіх груп були співставні за віком та терміном гестації.

На другому етапі дослідження було проспективно обстежено 112 вагітних з симптомами ГРІ. Серед них 65 осіб (58 %) було госпіталізовано з попереднім діагнозом НП, решта 47 осіб (42 %) потребували подальшої диференціальної діагностики ГРІ.

Для включення хворих у дослідження нами були встановлені наступні критерії:

- 1) Анамнестичні, клінічні та лабораторні ознаки, а також дані інструментальних методів дослідження, що відповідають діагнозу НП;
- 2) Анамнестичні, клінічні та лабораторні ознаки, що відповідають діагнозу гострий бронхіт;
- 3) Виключення інших ГРІ.

Критеріями виключення на цьому етапі дослідження були:

- 1) Відмова хворої від участі у дослідженні;
- 2) Наявність тяжкої клінічно значущої супутньої акушерської патології, а саме, гестозу різного ступеню тяжкості, який підсилює клінічні прояви ДН та може впливати на рівні маркерів системного запалення;
- 3) Наявність екстрагенітальної патології, яка може впливати на рівні маркерів системного запалення (системні захворювання сполучних тканин, хронічна ревматична хвороба серця, гепатити, гострі запальні процеси позалегеневої локалізації, онкологічні захворювання).

Після проведення диференціальної діагностики з дослідження було виключено 20 осіб, яким було встановлено діагноз інфекція верхніх дихальних шляхів. Подальший діагностичний пошук проводили серед решти 92 вагітних.

Верифікація діагнозу НП проводилась згідно з критеріями визначеними Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р [47]:

Діагноз НП є визначеним (категорія доказів «А») за наявності підтвердженої рентгенологічно вогнищевої інфільтрації легеневої тканини і, принаймні, двох з нижчеперелічених нічних ознак:

- гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38 °С;
- кашель з виділенням мокротиння (в мазку пофарбованому за Грамом вміст нейтрофілів більше 25 та епітеліальних клітин менше 10 у полі

зору при дослідженні не менше 8–10 полів зору при малому збільшенні);

- фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації);
- лейкоцитоз (більше $10 \cdot 10^9/\text{л}$) та/або паличкоядерний зсув (більше 10 %).

За відсутності рентгенологічного підтвердження інфільтративних змін легеневої тканини або за відмови вагітної від обстеження, відповідно до Наказу МОЗ України № 128, діагноз НП вважався невизначеним [47]. Однак, за сукупністю клінічних ознак та лабораторних даних, лікарями приймалося рішення про призначення АБ, в обсягах, що відповідали діагнозу НП.

Діагноз гострий бронхіт встановлювали за наявності клінічних ознак визначених Наказами МОЗ України № 590 від 12.08.2009 р. Про затвердження методичних рекомендацій «Принципи діагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні захворювання» та № 499 від 16.07.2014 р. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції» [48, 63].

Гострий бронхіт (ГБ) — розглядається як компонент гострих респіраторних вірусних захворювань (ГРВЗ), якщо вони поєднуються з ураженням верхніх відділів респіраторного тракту. Клінічними ознаками бронхіту є кашель, спочатку сухий, а надалі зі слизистим харкотинням, сухі хрипи, порушення бронхіальної прохідності у вигляді подовженого видиху, утруднення дихання. [48, 63].

Таким чином, серед жінок, включених до другого етапу дослідження, було сформовано наступні групи:

- група 1 – вагітні з НП ($n=45$; вік – $28,4 \pm 1,0$ років, термін вагітності – $28,5 \pm 0,9$ тижнів);

- група 2 – вагітні з ГБ ($n=10$; вік – $27,0 \pm 1,4$ роки, термін вагітності – $29,6 \pm 1,0$ тиждень).

У залежності від ступеню тяжкості перебігу НП, визначеному за сумою балів за шкалою SMRT-CO, вагітних групи 1 було розділено на наступні підгрупи:

- підгрупа А ($n=10$; вік – $32,0 \pm 1,4$ роки; термін вагітності – $23,0 \pm 2,5$ тижнів) – вагітні що мали три і більше балів за SMRT-CO;
- підгрупа В ($n=35$; вік – $27,5 \pm 1,5$ років; термін вагітності – $30,0 \pm 0,8$ тижнів) – вагітні що мали менше трьох балів за SMRT-CO.

Серед вагітних, які були направлені до стаціонару із первинним діагнозом ГРІ, було виділено дві особливі когорти хворих, які, хоча і не відносяться за класифікацією до НІНДШ, але є важливими з точки зору диференціальної діагностики, а саме:

- вагітні з інфекційним загостренням БА ($n=25$; вік – $29,0 \pm 1,0$ років, термін вагітності – $26,0 \pm 1,7$ тижнів);
- вагітні з іншими хронічними захворюваннями органів дихання (муковісцидоз та вроджені вади розвитку легень) у стабільну фазу або під час загострення ($n=12$).

У цих когорт хворих аналіз особливостей перебігу захворювань на тлі вагітності проводили окремо.

Лабораторні показники хворих груп 1 і 2 порівнювали з даними групи порівняння та групи контролю (табл. 2.2.1)

Таблиця 2.2.1

Характеристика досліджуваних груп

Групи	n (осіб)	Вік ($M \pm m$) роки	Термін вагітності ($M \pm m$) тижні
1	45	$28,4 \pm 1,0$	$28,5 \pm 0,9$
2	10	$27,0 \pm 1,4$	$29,6 \pm 1,0$

Продовж. табл. 2.2.1

порівняння	15	$31,1 \pm 2,2$	$33,7 \pm 1,2$
контроль	10	$28,4 \pm 1,1$	
достовірність (p) між групами		$p_{1-2}=0,23$ $p_{1-п}=0,9$ $p_{1-к}=0,38$ $p_{2-п}=0,11$ $p_{2-к}=0,08$ $p_{п-к}=0,16$	$p_{1-2}=0,23$ $p_{1-п}=0,09$ $p_{2-п}=0,34$

- Група порівняння (n=15, вік – $31,1 \pm 2,2$ роки; термін вагітності – $33,7 \pm 1,2$ тижні) – жінки з неускладненим перебігом вагітності;
- Група контролю (n=10, вік – $28,4 \pm 1,1$ рік) – невагітні жінки без клінічно-значущої супутньої патології.

Вагітні усіх груп були співставні за віком та терміном гестації. Жінки групи контролю не мали статистичних відмінностей за віком з іншими групами.

2.3. Методи досліджень.

До першого етапу дослідження було включено 100 вагітних, яких було розділено на групи, у залежності від наявності або відсутності супутньої екстрагенітальної патології та захворювань органів дихання.

На цьому етапі роботи для визначення наявності респіраторних скарг у вагітних з ускладненим та неускладненим перебігом вагітності проводили детальний збір анамнезу та поглиблене опитування щодо наявності скарг з боку дихальної системи до та під час вагітності. Особливу увагу приділяли наявності обтяженого алергологічного анамнезу, випадкам захворювань дихальної системи у сім'ї, активному та пасивному курінню до та під час вагітності.

Після збору анамнезу та вивчення медичної документації, усім вагітним проводили оцінку ФЗД, шляхом фіксування петлі «потік-об'єм» за допомогою спірографу Microlab (Micro Medical, Великобританія) або спірографу «Master Screen Body/Diff» («Jager», Німеччина). Інтерпретацію отриманих результатів проводили за критеріями Р. Ф. Клемент, 1987 р., з урахування найбільш зміненого показника [17].

На другому етапі роботи, було проспективно обстежено 112 вагітних, які звернулися за медичною допомогою у зв'язку із розвитком симптомів ГРІ, різного ступеню виразності.

Згідно з метою та завданнями дослідження, даний етап передбачав послідовну роботу у двох напрямках – діагностичному та лікувальному.

Діагностичний напрям включав у себе реєстрацію у всіх хворих наступних параметрів: термін вагітності, вік, дата початку захворювання, дата звернення за медичною допомогою, дата надходження до стаціонару, профіль відділення при надходженні до стаціонару (відділення патології вагітних (ВПВ) або ВІТ) та діагнози, встановлені при направленні, госпіталізації, основний клінічний та супутні).

Оцінку стану хворих, які були включені у дослідження, проводили використовуючи наступні методи:

1. Загальноклінічні методи:

- 1.1. Збір анамнезу з обов'язковим визначенням: терміну початку захворювання і особливостей його розвитку, причини, з якими хворий пов'язує розвиток захворювання, наявність симптомів гострих респіраторних вірусних захворювань (ГРВЗ), що передували розвитку НП, попередній прийом антибіотиків, а також наявність в минулому запалення легень та інших бронхо-легеневих захворювань, алергії, куріння, зловживання алкоголем, наркоманії та супутньої екстрагенітальної патології;

- 1.2. Збір скарг на початку захворювання (характер початку хвороби (гостро або ні), наявність підвищення температури, кашлю,

задишки, болю у грудній клітині) та у динаміці (температура виміряна у градусах Цельсія ($^{\circ}$ C), задишка, кашель, наявність та характер мокротиння, біль у грудній клітині). Більшість хворих, включених у дослідження, перебували наприкінці другого або на третьому триместрі вагітності, тобто у той період, коли задишка непокоїть до 75 % жінок. Тому, було запропоновано оцінювати задишку наступним чином: наявність задишки при виконанні рівня навантаження, який, на даному терміні вагітності, задишки не викликав, наявність задишки при мінімальному фізичному навантаженні, наявність задишки у спокої.

1.3. Оцінка даних фізикального обстеження хворих, на момент госпіталізації і у динаміці, аналіз об'єктивних даних включав обов'язкове обстеження легень з метою визначення аускультативної симптоматики (наявність, характер), перкуторних змін (наявність, характер) та підрахунок ЧДР за одну хвилину та комплексне посистемне обстеження);

1.4. Оцінка результатів лабораторних методів обстеження (загальне та біохімічне дослідження крові, загальний аналіз харкотиння), що виконувались у лікарняних лабораторіях. Частота досліджень була обумовлена станом хворих та локальними протоколами лікарень;

1.5. Оцінка результатів інструментальних методів обстеження (рентгенограма ОГП обов'язково у двох, а за потребою, у трьох проекціях; за необхідністю оцінювались динаміка рентгенологічних змін та результати комп'ютерної томографії ОГП).

2. Спеціальні методи:

1.1. Пульсоксиметрія (визначення SpO_2 (%)) – неінвазивний вимір відсоткового вмісту оксигемоглобіну в артеріальній крові; дослідження проводилося обов'язково всім хворим пульсоксиметром Rad-8, обладнаним датчиком LNOR (adult) від фірми-виробника MasimoSET (США) в спокої сидячи, лежачи (у вкрай тяжких хворих); накладання периферійного датчика виконувалось на вказівний палець хворого без зайвого тиску; фіксація результату проводилася шляхом вибору

найкращих даних після проведення декількох вимірів на різних пальцевих фалангах (для виключення порушення мікроциркуляції);

1.2. Оцінка даних за шкалою SMRT-CO виражена у балах. Дану шкалу використовували для комплексної оцінки тяжкості стану та визначення ризику розвитку потреби у респіраторній підтримці та вазопресорах. Згідно з нею, дуже низький рівень ризику відповідав «0» балам, низький ризик – «1» балу, середній ризик – «2» балам, високий ризик – «3» балам, дуже високий – «4» та більше; набрана кількість балів, також, визначає місце госпіталізації;

1.3. Дослідження функції зовнішнього дихання проводили методом фіксації петлі «потік-об'єм» за допомогою портативного спірографа Microlab («Micro Medical»; Великобританія) або стаціонарного спірографа «Master Screen Body/Diff» («Jager», Німеччина). Дослідження включало визначення рівнів показників форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) у відсотках належної величини, об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) у відсотках належної величини та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Зворотність бронхіальної обструкції оцінювалась за зміною абсолютного значення ОФВ₁ (мл) та у відсотках, після інгалювання 400 мкг короткодійного β_2 -агоніста (сальбутамол).

1.4. Визначення сироваткового рівня ПКТ проводили високочутливим методом імунохімічної електрохемілюмінесценції за допомогою набору тест-систем «Elecsys PCT» («B.R.A.H.M.S», Німеччина) з використанням імунохімічного електрохемілюмінесцентного аналізатора «Cobas E411» («RocheDiagnostics GmbH», Німеччина). Цей метод рекомендовано для використання саме у хворих на НІНДШ, тому що він є більш чутливим і дозволяє визначати концентрації ПКТ менші за 0,1 нг/мл [182]. В основі методу лежить взаємодія моноклонального ПКТ-специфічного антитіла з набору і моноклонального ПКТ-специфічного антитіла (людського IgG) з утворенням так званого «сендвіч-комплексу», що фіксується за допомогою

хемолюмінесцентної емісії електрохемілюмінесцентного аналізатора. Для дослідження проводився забір 2 мл венозної крові пацієнта в пробірку для збору зразків або пробірку із фільтруючим гелем, що доставлялася до лабораторії не пізніше ніж через одну годину з моменту забору. Після цього, для проведення дослідження використовували, отриману методом центрифугування, сироватку крові [57].

1.5. Визначення сироваткового рівня С-РП проводили імунотурбодиметричним методом за допомогою набору рідких реагентів «ErbaLachema-CRP» («ErbaLachema», Чеська Республіка) з використанням автоматичного аналізатора «Cobas E411» («RocheDiagnostics GmbH», Німеччина). В основі методу лежить взаємодія С-РП зі специфічними антитілами з утворюванням імунних комплексів, преципітація яких фіксувалась автоматичним аналізатором. Забір матеріалу (венозна кров) об'ємом 2 мл проводиться у пробірку для збору зразків або пробірку з фільтруючим гелем, термін доставки до лабораторії – не пізніше ніж через одну годину з моменту забору.

2. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакету програм EXCEL-2007 ®, STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) [19, 54].

Основні статистичні характеристики включали: кількість спостережень (n), середню арифметичну (M), похибку середньої величини (m), медіану та квартилі (Me [25 %–75 %]), відносні показники.

Перевірка гіпотези нормальності розподілу серед досліджуваних кількісних ознак проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смирнова.

Після перевірки нормальності розподілу кількісних показників проводили оцінку достовірності відмінностей середніх величин (для кількісних ознак з нормальним розподілом – за критерієм Ст'юдента (t), для кількісних ознак з ненормальним розподілом – за критерієм Манна-Уїтні (U) для непов'язаних вибірок та за критерієм Вілкоксона (W) для

пов'язаних вибірок. Для непов'язаних вибірок з якісними ознаками використовувався критерій відповідності χ^2 (Хі-квадрат) Пірсона, в тому числі із поправкою Йейтса при значеннях показника, близьких до 0 або 100.

Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p \leq 0,05$, тенденцію змін вказували у діапазоні $0,05 < p < 0,10$.

Для визначення навантаження на компоненти системи використовували факторний аналіз методом визначення головних компонент для сукупності показників. При цьому, достовірно впливовими на систему вважалися компоненти, факторна вага яких складала більше за 0,7 за модулем.

Усі обстежені дали письмову згоду на проведення досліджень. Результати проведених обстежень фіксувались у медичній документації.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНОСТАНУ РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Вивчення функціонального стану дихальної системи у вагітних привертало до себе увагу дослідників ще з 80-х років ХХ століття і залишається актуальним до сьогодні. Перші дослідження з цього питання були опубліковані у 1988 році S. Chhabra et al., вони визначали наступні зміни параметрів ФЗД: підвищення дихального об'єму (ДО), ЖЄЛ, ємності вдиху та зниження резервної ємності видиху [92]. Проте, подальші дослідження (1994–2013 рр.), з використанням більш сучасних методів визначення функції легень, показали, що найбільше вагітність змінює ДО та резервну ємність видиху [71, 179].

Не зважаючи на те, що більшість досліджень показали, що ЖЄЛ та динамічні показники ФЗД (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЄЛ) не змінюються під час нормальної вагітності, є ряд досліджень, що показують протилежні результати [138]. Пізніше, вивчення змін дихальних об'ємів почали проводити з урахуванням наявності і виразності задишки, газового складу крові, індексу маси тіла (ІМТ) та чутливості дихального центру [16, 85, 131, 171].

Проте, як у 80-х роках, так і сьогодні, у дослідження включають лише жінок з неускладненим перебігом вагітності, тоді як кількість супутньої патології у гестаційному періоді зростає з кожним роком. Також, слід зауважити, що усі вищезазначені роботи виконані спеціалістами із фізіології та акушерства, з використанням методів, що неможливо широко застосовувати у клінічній практиці.

Проте, беручи до уваги вищевикладене, слід зауважити, що вагітність супроводжується структурними та функціональними змінами дихальної системи які направлені на забезпечення достатнього рівня оксигенації організму матері та плоду, і те як жіночий організм пройде цей

«стрес-тест» залежить від вихідного стану органів дихання. У зв'язку з цим, вивчення особливостей змін дихальної системи та виявлення факторів, що негативно на неї впливають, як при нормальному так і при ускладненому перебігу вагітності є важливим напрямом дослідницької діяльності.

Метою даного етапу роботи було, по-перше, визначення можливості використання нормативних значень показників спірографії які використовуються для встановлення наявності та ступеню тяжкості вентиляційних порушень, а саме, ФЖЄЛ, ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ, для оцінки ФЗД у вагітних з хронічною патологією органів дихання, на самперед з БА, а по-друге, проаналізувати функціональні показники дихальної системи у вагітних з урахуванням супутньої патології та чинника куріння.

Для досягнення мети даного етапу роботи, були сформовані наступні задачі:

- Провести поглиблений збір анамнезу у жінок включених у дослідження з метою виявити супутню ЕГП, наявність респіраторних скарг (кашель, виділення мокротиння, напади задухи, епізоди свистячого дихання та інші) та чинника куріння;
- Визначити функцію зовнішнього дихання у жінок із нормальним та ускладненим перебігом вагітності;

Усім вагітним, включеним до даного етапу дослідження проводили:

- 1) детальний збір анамнезу з урахуванням супутньої патології, сімейного та алергологічного анамнезу;
- 2) збір анамнезу щодо активного та пасивного куріння;
- 3) оцінку ФЗД за методом комп'ютерної спірометрії із застосуванням фармакологічної проби на зворотність бронхіальної обструкції (інгалювання 400 мкг короткодійного β_2 -агоніста (сальбутамол)) за показаннями.

Дослідження проводилось на базі Комунального закладу «Обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» та консультативно-діагностичного кабінету «Спіро», у період з лютого по березень 2013 року.

3.1. Характеристика обстеженого контингенту.

До цього етапу роботи було включено 100 вагітних, яких, після вивчення медичної документації, було розподілено на групи, у залежності від наявності екстрагенітальної патології. Серед жінок з ЕГП у окрему групу було виділено осіб з хворобами органів дихання.

- група А (n=64) – вагітні без клінічно значущої акушерської та екстрагенітальної патології;
- група В (n=26) – вагітні з ЕГП, за виключенням хвороб органів дихання та без клінічно значущої акушерської патології;
- група С (n=10) – вагітні із захворюваннями дихальної системи та без клінічно значущої акушерської патології.

Вагітні усіх груп були співставні за віком та терміном гестації, крім жінок груп А і С між якими було виявлено достовірну відмінність за віком (табл. 3.1.1). Проте, можливий вплив цього фактору на результати даного етапу роботи був визнаний не суттєвим. Це обумовлено тим, що для оцінки виразності порушень ФЗД використовували нормативні показники за Р. Ф. Клементом, 1987 р., для жінок старших за 18 років, без зазначення верхньої межі вікового порогу [35].

Слід зауважити, що розподіл вагітних за терміном гестації був визнаний недоцільним, тому, що більшість вагітних (86 осіб (86 %)), перебували на третьому триместрі.

Таблиця 3.1.1

Характеристика досліджуваних груп

Групи	n (осіб)	Середній вік $M \pm m$ (роки)	Термін вагітності на момент обстеження $M \pm m$ (тижні)
А	64	$27,0 \pm 0,5$	$32,0 \pm 0,8$
В	26	$28,0 \pm 1,1$	$33,0 \pm 0,9$
С	10	$30,0 \pm 1,0$	$29,0 \pm 2,0$
достовірність (p) між групами		$p_{A-B}=0,1$ $p_{A-C}=0,04$ $p_{B-C}=0,4$	$p_{A-B}=0,9$ $p_{A-C}=0,07$ $p_{B-C}=0,12$

Беручи до уваги збільшення частки ЕГП у структурі захворюваності вагітних і, особливо, зростання ролі захворювань органів дихання, було проведено аналіз ЕГП у досліджуваній групі за нозологіями та визначено частку, що припадає на захворювання дихальної системи (рис. 3.1.1).

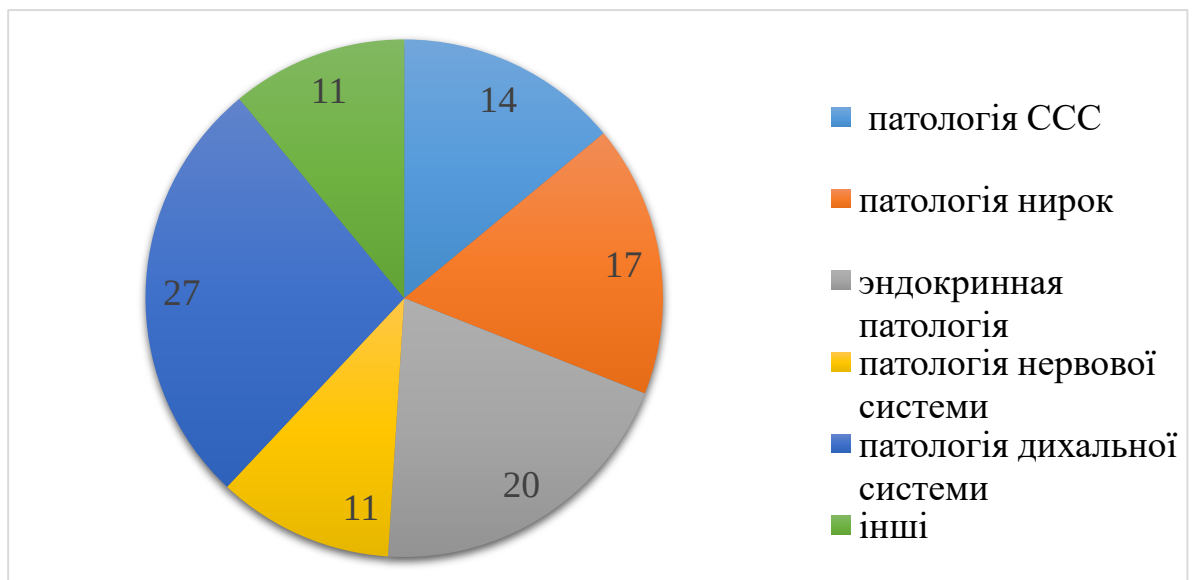


Рис. 3.1.1. Нозологічна структура ЕГП вагітних включених у дослідження виражена у відсотках

Було показано, що у структурі неакушерських захворювань, що ускладнюють перебіг вагітності, серед жінок, включених у дослідження, переважали хвороби органів дихання та ендокринна патологія, тоді як меншість склали хвороби нервової системи.

Слід зазначити, що при даному об'ємі вибірки, виявлена перевага за кількістю хворих з патологією органів дихання може мати випадковий характер, а також бути пов'язаною з сезонністю загострень деяких хвороб дихальної системи.

Серед вагітних із захворюваннями дихальної системи, п'ять осіб мали БА (один випадок вперше діагностовано під час вагітності), двоє – затяжний перебіг гострого бронхіту (тривалість захворювання 1 місяць і більше) та двоє – стан після резекції частки легені, а одній жінці під час вагітності було вперше діагностовано ХОЗЛ II стадії.

3.2. Результати анкетування вагітних щодо наявності респіраторних скарг та алергологічного анамнезу.

Для визначення наявності респіраторних скарг у вагітних було використано ретельний збір анамнезу життя та родинного анамнезу. Основну увагу приділяли виявленню респіраторних симптомів на момент обстеження та у анамнезі (кашель, кашель з мокротинням, задишка, епізоди свистячого дихання, часті (два і більше разів на рік) запальні захворювання нижніх дихальних шляхів), обтяженого сімейного та алергологічного анамнезу, а також, чиннику активного і пасивного куріння.

При вивченні алергологічного анамнезу враховували наявність харчової алергії або полінозу та / або алергічного риніту (АР) За результатами опитування не було виявило достовірної різниці між групами, щодо кількості хворих із обтяженим алергологічним анамнезом (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Кількість хворих із обтяженим алергологічним анамнезом у досліджуваних групах

Групи	n (осіб)	Харчова алергія або поліноз n (%)	Алергічний риніт n (%)
A	64	13 (20)	2 (3)
B	26	4 (15)	3 (11)
C	10	4 (40)	0
Достовірність (p) між групами		$p_{A-B}=0,12$ $p_{A-C}=0,17$ $p_{B-C}=0,25$	$p_{A-B}=0,28$ $p_{A-C}=0,7$ $p_{B-C}=0,7$

3.3. Результати анкетування вагітних щодо активного та пасивного куріння.

Вплив чинника куріння є вагомим для України тому, що чверть населення старша за 12 років, незалежно від рівня матеріальної забезпеченості, курять. Високий показник поширеності куріння реєструється у жінок віком від 18 до 29 років (10,5 %), тобто жінок дітородного віку [5, 25, 26]. За даними R. L. Andres et al., 2000 від 10 до 20 % жінок продовжують курити під час вагітності [26, 78].

Аналіз поширеності куріння спочатку проводився серед усіх вагітних, включених до першого етапу роботи, а потім окремо у кожній із сформованих груп. Таким чином, вибірку вагітних включених у дослідження, за впливом фактору куріння, розділили на три підгрупи (рис. 3.3.1).

- підгрупа 1 (n=38) – жінки, що курили до вагітності один рік і більше.
- підгрупа 2 (n=32) – пасивні курці.
- підгрупа 3 (n=26) – жінки, що не піддавались впливу тютюнового диму.

Аналіз виявив, що дві третини вагітних так чи інакше підпадали під вплив тютюнового диму, тоді як лише третина не мала контакти із цим згубним фактором.

Слід зазначити, що 70 % жінок, які покинули курити під час вагітності всеодно підпадали під вплив тютюнового диму, через поширеність цієї звички у родинах.

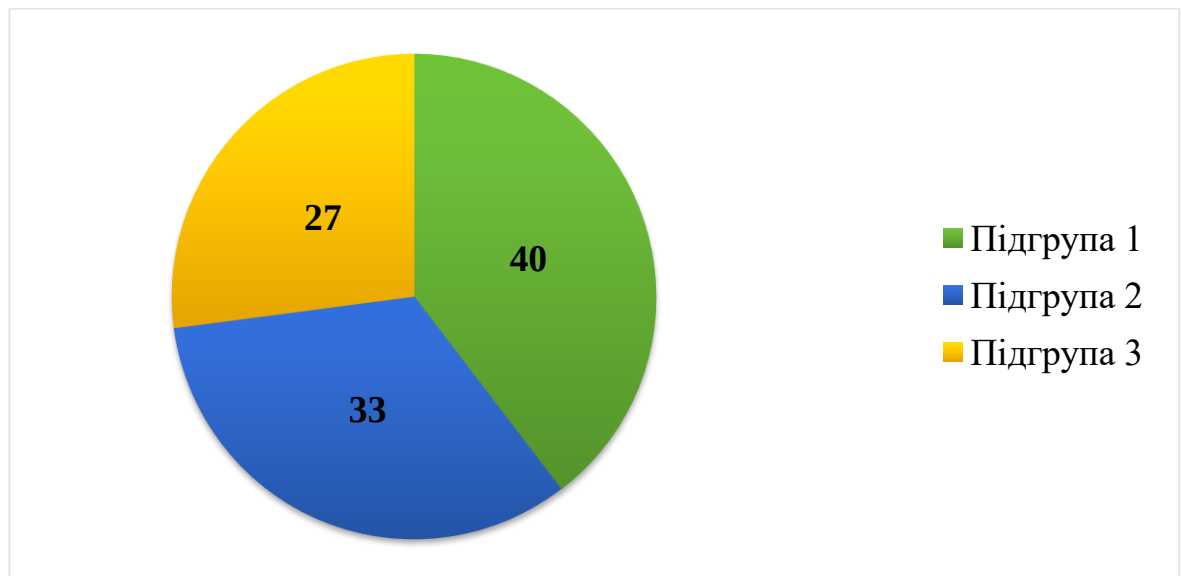


Рис. 3.3.1. Розподіл вагітних за чинником куріння у загальній вибірці виражений у відсотках

Після аналізу поширеності чинника куріння загалом у вибірці, за тим самим принципом було проведено розділення вагітних груп А, В та С на підгрупи. Таким чином, у досліджуваних групах, було виділено наступні підгрупи:

- підгрупа 1 – жінки, що курили до вагітності один рік і більше;
- підгрупа 2 – пасивні курці;
- підгрупа 3 – жінки, що не піддавались впливу тютюнового диму.

Для аналізу змін у статусі куріння під час вагітності у підгрупі 1, було додатково виділено наступні під-підгрупи (табл. 3.3.1):

- 1а – жінки, що продовжують курити під час вагітності;
- 1в – жінки, що кинули курити через вагітність, але є пасивними курцями.

Привелений аналіз не виявив достовірної різниці за кількістю активних та пасивних курців між досліджуваними групами.

Таблиця 3.3.1

Розподіл вагітних у досліджуваних групах за статусом куріння

Групи	Підгрупа 1 n (%)	1а (n)	1в (n)	Підгрупа 2 n (%)	Підгрупа 3 n (%)
А	6 (43)	2	4	9 (21)	5 (36)
В	8 (30)	1	6	9 (35)	9 (35)
С	3 (30)	1	1	1 (10)	6 (60)
Достовірність (р) між групами	$p_{A-B}=0,4$ $p_{A-C}=0,5$ $p_{B-C}=1$			$p_{A-B}=0,4$ $p_{A-C}=0,4$ $p_{B-C}=0,06$	$p_{A-B}=0,9$ $p_{A-C}=0,2$ $p_{B-C}=0,17$

Слід зазначити, що під час збору анамнезу було виявлено, що серед жінок які продовжують курити під час вагітності поширена думка, що відмова від цієї звички небезпечна і, що перехід на цигарки з меншим вмістом тютюнових смол зменшує негативний вплив на плід.

3.4. Результати визначення ФЗД у вагітних досліджуваних груп.

Після вивчення медичної документації та анамнестичних даних усім вагітним, за попередньою згодою, було проведено визначення показників ФЗД. Одноразове виконання спірографії було обумовлено терміном перебування вагітних у стаціонарі та графіком відвідування жіночої консультації.

Оцінка показників ФЗД (ОФВ₁, ЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ) проводилась за нормативними показниками за Р. Ф. Клементом, 1987 р. (для жінок віком від 18 до 45 років) з урахування найбільш зміненого показника [17].

За результатами спірометрії, серед вагітних, що не мали патології дихальної системи (групи А і В) помірно зниження ФЗД за змішаним типом (ОФВ₁ 65,0±0,9 % належної величини, ФЖЄЛ 66,0±0,8 % належної величини, ОФВ₁/ФЖЄЛ>0,7) було виявлено у 16 осіб (17,7 ±4,0 %), тоді як у решти обстежених показники ФЗД були незмінні (рис. 3.4.1).

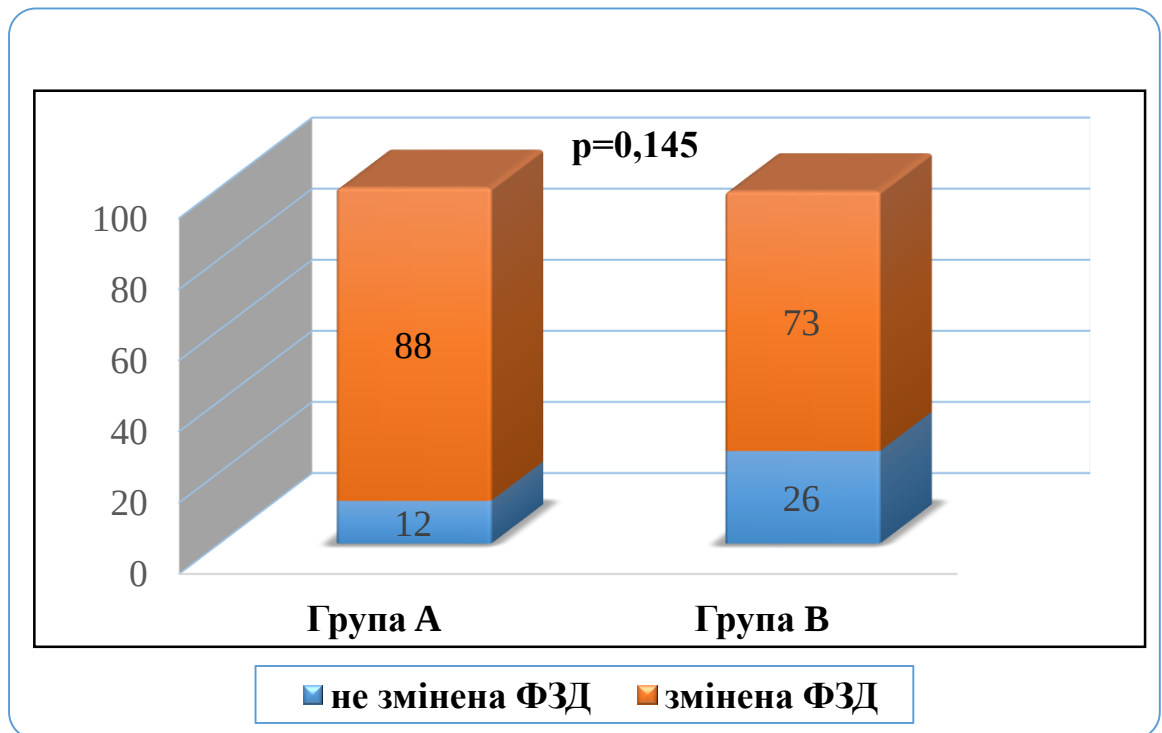


Рис. 3.4.1. Розподіл вагітних з порушенням ФЗД між групами А і В виражений у відсотках

Таким чином, нами не було виявлено статистично достовірної різниці за кількістю жінок з порушенням ФЗД незалежно від наявності ЕГП. Зважаючи на невеликий обсяг додаткових обстежень, які можливо призначити під час вагітності, не вдалося достовірно визначити чинники, що призвели до таких змін показників ФЗД. Саме тому, не вдалося зробити

остаточний висновок про наявність та ступінь впливу супутньої ЕГП на показники ФЗД.

Аналіз даних спірометрії вагітних з захворюваннями дихальної системи проводився окремо. Серед жінок цієї групи зниження показників ФЗД було виявлено у п'яти осіб (50 %). Слід зазначити, що виразність вентиляційних порушень відповідала ступеню тяжкості перебігу основного захворювання (табл. 3.4.1).

Таблиця 3.4.1

Розподіл жінок з порушеннями ФЗД у групі вагітних з хворобами органів дихання за нозологіями

Нозологічна форма	п	Кількість осіб з порушенням ФЗД	Діагноз та тип порушення ФЗД
Бронхіальна астма	5	1	персистуюча БА, середньої тяжкості, неконтрольований перебіг, помірне порушення ФЗД за обструктивним типом
Стан після резекції долі легені	2	2	помірне зниження ФЗД за змішаним типом з переважанням рестрикції
ХОЗЛ II ст.	1	1	помірне зниження ФЗД за обструктивним типом
Бронхіт затяжний перебіг	2	1	помірне зниження ФЗД за обструктивним типом

Індивідуальний аналіз показав, що серед п'яти вагітних з БА порушення ФЗД мала лише одна хвора, у якої діагноз був встановлений

вперше у третьому триместрі вагітності і, відповідно, не було досягнуто контролю захворювання.

Вивчення даних медичної документації вагітних із хронічними захворюваннями органів дихання виявило, що лише у однієї жінки за попередні два триместри вагітності було проведене визначення ФЗД та проведена консультація пульмонолога.

3.5. Узагальнення результатів

1. Проведений аналіз стану дихальної системи у вагітних виявив, що серед 100 обстежених жінок мали місце два випадки вперше встановленого під час вагітності захворювання дихальної системи (БА та ХОЗЛ). Така кількість спостережень не дає підстав для статистично обґрунтованих висновків, проте нагадує, що є група жінок, які потрапляють у поле зору лікарів лише під час вагітності. Тому ретельний збір анамнезу та консультація суміжного спеціаліста дозволяє своєчасно встановити діагноз.

2. Помірне зниження ФЗД виявлено лише у $17,7 \pm 4,0\%$ жінок без патології дихальної системи, які перебували на третьому триместрі вагітності. Його поширеність не відрізняється в залежності від перебігу вагітності та статусу куріння.

3. Спірометрія – це доступний метод оцінки ФЗД, що може бути використаний під час вагітності, навіть у жінок із супутньою акушерською та екстрагенітальною патологією. Тому, при підозрі на не встановлені до вагітності хвороби органів дихання або для оцінки перебігу хронічної патології ДС, його використання є доцільним і інформативним.

4. Підтверджено високий рівень активного (35 %) та пасивного (30 %) куріння серед жінок як з нормальним, так і з ускладненим перебігом вагітності. Показано, що 72 % осіб, які покинули курити під час вагітності все одно підпадають впливу тютюнового диму, через високу поширеність цієї звички у родинах. Це свідчить про необхідність

розробки антисмокінгових програм для вагітних із залученням до них не лише молодих матерів але й членів їх родин.

Матеріали розділу викладені у наступних фахових виданнях:

1. Використання спірометрії у оцінці стану респіраторної системи жінок з ускладненим та не ускладненим перебігом вагітності / Т. А. Перцева, Т. В. Кирєєва, Н. К. Кравченко // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – №4. – с. 25-28.

РОЗДІЛ 4

ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ НЕШОСПІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ВАГІТНИХ: ОКРЕМІ ВИПАДКИ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Вивчаючи дані світової літератури, можна зустріти різноманітні варіанти класифікації інфекційних уражень дихальних шляхів (ГРЗ, ГРВІ, *англ. – acute respiratory illness (ARI)*). Але у нормативних документах МОЗ України гострі інфекційні ураження дихальних шляхів класифікуються згідно із МКХ 10 і об'єднані у поняття гостра респіраторна інфекція.

Гостра респіраторна інфекція (ГРІ) визначається як будь-яка гостра інфекційна хвороба верхніх або нижніх дихальних шляхів, що супроводжується розвитком респіраторного синдрому та загально інтоксикаційними проявами різного ступеня виразності. Клінічні прояви багато в чому схожі, диференціювати їх часто неможливо. Респіраторний синдром виступає провідним і проявляється в переважно топічному (локальному) ураженні верхніх або нижніх дихальних шляхів [63].

За МКХ 10 гострі інфекційні ураження дихальних шляхів поділяють на:

- гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) (J00–J06);
- грип та пневмонія (J10–J18);
- інші гострі респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів (J20–J22) [63].

Питання удосконалення підходів до діагностики, диференціальної діагностики та лікування цієї групи захворювань залишаються актуальними, попри багаторічну історію вивчення. У період із 2007 по 2012 рр., за даними національного інституту здоров'я (США), було

проведено 1377 клінічних досліджень у яких вивчали інфекційні ураження дихальних шляхів, з них 270 були присвячені саме НІНДШ [173].

Більшість публікацій була присвячена пошуку способів покращення діагностики та диференціальної діагностики НІНДШ. [110, 118, 163, 164, 180].

Проте, кількість досліджень присвячених вивченню вищезазначених питань у вагітних дуже мала, у той час як їх вирішення має особливе значення для цієї категорії хворих [164]. Це обумовлено тим, що, по-перше, через фізіологічну імуносупресію, вагітні більш схильні до розвитку ГРІ, а, по-друге, як наслідок зменшення резервних обсягів легень, більш схильні до розвитку гострої дихальної недостатності (ГДН). Тому, будь-який епізод інфекції дихальних шляхів являє собою потенційно небезпечну ситуацію та підвищує ризик розвитку ускладнень як з боку матері так і з боку плоду.

Саме тому діагностичний напрям другого етапу нашої роботи включав проведення диференціальної діагностики ГРІ у вагітних. З цією метою нами було обстежено 112 вагітних, які звернулися за амбулаторною допомогою або були госпіталізовані у зв'язку із респіраторними скаргами та проявами синдрому загального запалення різного ступеню виразності.

Надалі, після дообстеження яке включало збір скарг та анамнезу, посистемне фізикальне обстеження, оцінку результатів лабораторних методів дослідження (ЗАК із підрахунком лейкоцитарної формули), оцінку результатів рентгенографії органів грудної клітини (за необхідності) та висновків суміжних спеціалістів (ЛОР), із подальшого дослідження було виключено 20 осіб із ІВДШ. Із них у 15 (75 %) був встановлений діагноз ГРІ (гострий рино-фарингіт), а у п'яти (25 %) – катаральний синусит.

Подальший діагностичний пошук, дозволив виділити наступні когорти хворих:

- вагітні із НІНДШ (НП, гострий бронхіт) (n=55);

- вагітні з загостренням хронічних захворювань дихальних шляхів (БА та інші хронічні захворювання дихальної системи) ($n=37$).

Хоча остання когорта хворих, за класифікацією МКХ 10, не відноситься до ГРІ, вивчення особливостей перебігу цієї групи захворювань на тлі вагітності є важливим з точки зору диференціальної діагностики НІНДШ. Тому, нами було прийнято рішення про включення вагітних із загостренням хронічних захворювань дихальних шляхів у дослідження для подальшого аналізу як окремої категорії хворих.

4.1. Хронічні захворювання дихальної системи: особливості перебігу, діагностики та диференціальної діагностики під час вагітності.

Одним із найбільш поширених хронічних захворювань дихальної системи, що ускладнюють перебіг вагітності є БА. За даними різних досліджень вона зустрічається у 8–13 % пацієнток акушерських відділень [94, 169]. Її перебіг під час вагітності може супроводжуватись розвитком загострень, які у 5,8 % випадків потребують госпіталізації [92, 116, 119].

Передбачити як зміниться перебіг БА на тлі вагітності, на сьогоднішній день, неможливо. Це обмовлено тим, що особливості фізіологічних змін жіночого організму, які впливають на перебіг захворювання ще не достатньо вивчені. Але у цієї групи хворих відомий ряд факторів ризику загострення. Найбільш значущими, серед них є розвиток ГРІ та порушення режиму базисної терапії.

Саме тому вивчення клініко-функціональних особливостей перебігу БА під час вагітності є важливим напрямом дослідницької діяльності.

Таким чином, із 47 вагітних, у яких не підтвердився діагноз НІНДШ (НП або бронхіт), було виділено і проспективно обстежено когорту із 25 жінок у яких було діагностовано загострення БА різного ступеню тяжкості (вік – 29 ± 1 рік, термін вагітності – $26,0 \pm 1,7$ тижнів).

Слід зазначити, що шістьом жінкам (24 %) діагноз БА було встановлено вперше, під час госпіталізації до стаціонару (n=2) або ВІТ (n=4). Діагнозом при направленні у цих хворих була НП.

Встановлення діагнозу БА та оцінку ступеню тяжкості загострення проводили згідно з критеріями, визначеними Наказом МОЗ України № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» від 08.10.2013 р.

Як загострення БА розглядали епізоди прогресуючого утрудненого із скороченням дихання, кашлю, свистячого дихання, скутості грудної клітки або комбінація цих симптомів [65, 115].

Усім вагітним з БА проводили ретельний збір анамнезу, посистемне фізикальне обстеження та дослідження ФЗД методом фіксації петлі «потік-об'єм». Ступінь зворотності бронхіальної обструкції оцінювали після інгалювання 400 мкг короткодійного β_2 -агоніста (сальбутамол).

За ступенем тяжкості загострення вагітні були розподілені на три підгрупи (рис 4.1.1).

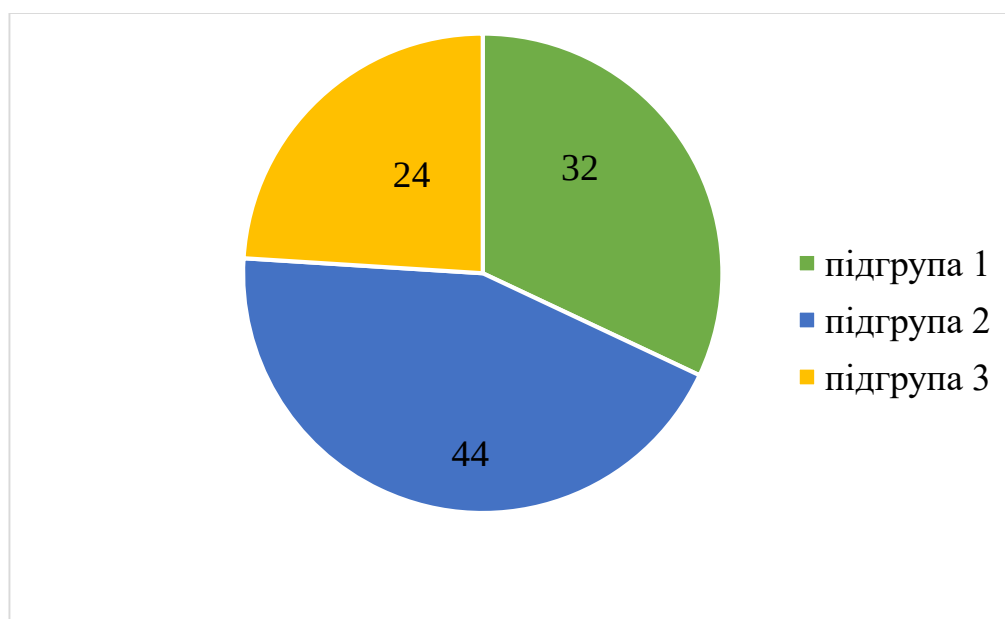


Рис. 4.1.1. Розподіл хворих включених у дослідження за ступенем тяжкості загострення БА виражений у відсотках

Слід зазначити, що у досліджуваній групі більшість склали вагітні з загостренням БА середньої тяжкості, які були госпіталізовані до стаціонару, майже третину – хворі з тяжким загостренням, які потребували лікування в умовах ВІТ, та близько чверті склали випадки легкого загострення.

Хворі досліджуваних підгруп були співставні за віком та терміном вагітності (табл. 4.1.1).

Таблиця 4.1.1

Характеристика хворих досліджуваних підгруп

Підгрупи	n (осіб)	Вік ($M \pm m$) роки	Термін вагітності ($M \pm m$) тижні
1	8	$29,0 \pm 1,7$	25 ± 4
2	11	31 ± 2	27 ± 2
3	6	30 ± 1	26 ± 4
достовірність (p) між підгрупами		$p_{1-2}=0,49$ $p_{1-3}=0,7$ $p_{2-3}=0,63$	$p_{1-2}=0,67$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,7$

За даними літератури, найбільша кількість загострень БА припадає на другий триместр вагітності. Серед хворих, включених у дослідження, переважали жінки які перебували на другому ($n=12$ (48 %)) або третьому ($n=11$ (44 %)) триместрі вагітності, тоді як кількість осіб із терміном гестації меншим за 18 тижнів була значно меншою ($n=2$ (8 %)).

Підгрупу 1 склали вагітні з легким загостренням БА, які лікувались амбулаторно. Серед них переважали жінки з інтермітуючою БА ($n=5$ (62,5%)). Діагноз загострення БА встановлювали за наявності збільшення потреби у β_2 -агоністах та / або появи нічних симптомів (кашлю, нападів задишки, свистячих хрипів).

На першому місці у цих хворих були скарги на збільшення частоти нападів кашлю, що проходили після додаткової дози β_2 -агоніста у формі дозованого аерозольного інгалятора або через небулайзер, на тлі нормальних показників ФЗД і сатурації. Згідно з стандартами ведення легкого загострення БА всі жінки підгрупи 1 лікувалися амбулаторно, чотирьом була проведена корекція терапії.

Підгрупу 2 склали вагітні з загостренням середньої тяжкості, які були госпіталізовані до стаціонару. У цій підгрупі переважали пацієнтки з персистуючою БА середньої тяжкості ($n=7$ (63,6 %)). Загострення БА діагностували за наявності задишки при звичайному фізичному навантаженні, збільшення кількості епізодів свистячого дихання і порушення ФЗД за обструктивним типом (у порівнянні з належними величинами або з найкращими показниками хворої). За даними комп'ютерної спірографії середній показник ОФВ_1 по групі складав $78,0 \pm 1,2$ % належної величини.

На момент надходження у стаціонар усі хворі мали нормальний рівень оксигенації ($\text{SpO}_2 \geq 95$ %), а у аускультативній картині переважали розсіяні сухі хрипи. При спірометрії були виявлені помірні порушення ФЗД за обструктивному типом. У дев'яти вагітних (81,8 %) мали місце клінічні прояви інфекції верхніх дихальних шляхів, а також обтяжений епідеміологічний анамнез. У цій підгрупі двом вагітним діагноз БА був виставлений вперше та призначена відповідна базисна терапія.

До підгрупи 3 увійшли вагітні з тяжким загостренням БА, які потребували госпіталізації до ВІТ. Серед них переважали вагітні з раніше не діагностованою БА ($n=4$ (66,6 %)). У 100 % випадків гострий бронхообструктивний синдром виник на тлі симптомів інфекції верхніх дихальних шляхів. На момент госпіталізації всі хворі мали клінічні прояви ДН (ЧДР 30–32 за хв., SpO_2 92–94 %). У клінічній картині на першому місці були: задишка при незначному фізичному навантаженні і у спокої, сухий кашель та порушення сну та щоденної активності.

Терапія тяжкого загострення БА проводилась за стандартом, визначеним Наказом МОЗ України № 868. Середня тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії склала $5,0 \pm 1,2$ доби. Слід зазначити, що чотирьом жінкам попередній діагноз БА, був підтверджений поза загостренням за сукупністю клінічних ознак та даних комп'ютерної спірографії (ОФВ₁ $76,0 \pm 1,2$ % належної величини, зворотність бронхіальної обструкції $21,0 \pm 1,8$ %) з наступним призначення БТ, відповідно до сходинок БА. Вірусологічні дослідження, проведені у всіх жінок з тяжким загостренням, не виявили вірусів грипу типу А або В.

За даними світової літератури та міжнародних керівництв одним з факторів, що впливають на перебіг БА у гестаційному періоді, вважають ступінь тяжкості захворювання до вагітності. Тому, нами було проведено співставлення хворих досліджуваних підгруп за ступенем тяжкості перебігу БА (табл. 4.1.2). При цьому, випадки вперше встановленої під час вагітності БА не враховували.

Таблиця 4.1.2

Розподіл хворих у досліджуваних підгрупах за тяжкістю перебігу БА, до вагітності

Ступені тяжкості БА	Підгрупи			Достовірність (p) між групами
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	
інтермітуюча	5 (62)	0	0	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,04$
персистуюча легка	3 (38)	2 (18)	0	$p_{1-2}=0,3$ $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}=0,7$

Продовж. табл. 4.1.2

персистуюча середньої тяжкості	0	7 (64)	1 (16)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,03$
персистуюча тяжка	0	0	1 (16)	$p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,8$

Таким чином, було виявлено, що серед жінок з інтермітуючою БА спостерігалися лише випадки легкого загострення. Тоді як серед вагітних із середньо-тяжким перебігом захворювання, переважали епізоди важкого і не було жодного випадку легкого загострення.

У досліджуваних підгрупах не було виявлено достовірної різниці за кількістю хворих із персистуючим легким або тяжким перебігом БА.

Також, досліджувані підгрупи були співставлені окремо за кількістю осіб у яких діагноз БА був встановлений вперше, під час вагітності (рис. 4.1.2).

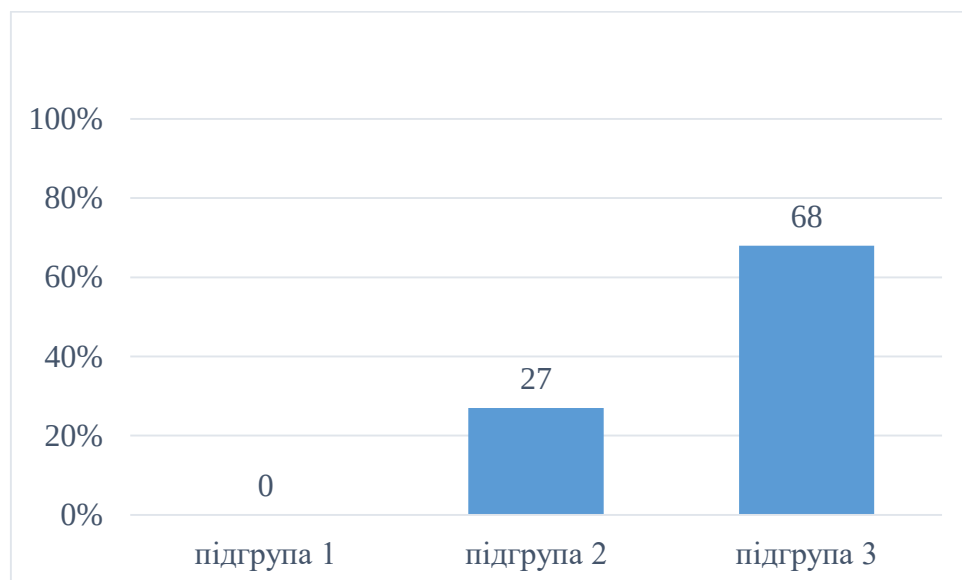


Рис. 4.1.2. Кількість вагітних із вперше встановленою БА у відсотках у досліджуваних підгрупах

Таким чином, аналіз отриманих даних показав, що серед вагітних, госпіталізованих до ВІТ, більшість складали жінки з вперше виявленою БА. Проте через малу кількість об'єктів дослідження виявити достовірну різницю за цим показником не вдалося ($p_{2-3}=0,19$).

Ще одним значущим фактором ризику загострень БА як під час вагітності, так і поза нею є гострі інфекційні ураження дихальних шляхів, переважно вірусної етіології. Наявність клінічних проявів ГРІ оцінювали лише серед госпіталізованих вагітних (підгрупи 2 і 3). Це пов'язано із тим, що вагітні підгрупи 1, за відсутності значного погіршення стану, звертались за медичною допомогою у більш пізні строки, найчастіше за направленням жіночої консультації. Таким чином, дані про перенесені ГРІ у цих хворих мали лише анамнестичний характер.

За даними об'єктивного обстеження та додаткових методів дослідження з 17 хворих підгруп 2 і 3 більшість ($n=15$ (88 %)) мали клінічні прояви ГРІ (нежить, біль у горлі, підвищення $t^{\circ}C$). При цьому не було виявлено достовірної різниці за рівнем лейкоцитів між вагітними з тяжким і середньо-тяжким загостренням БА ($p=0,09$) (рис. 4.1.3).

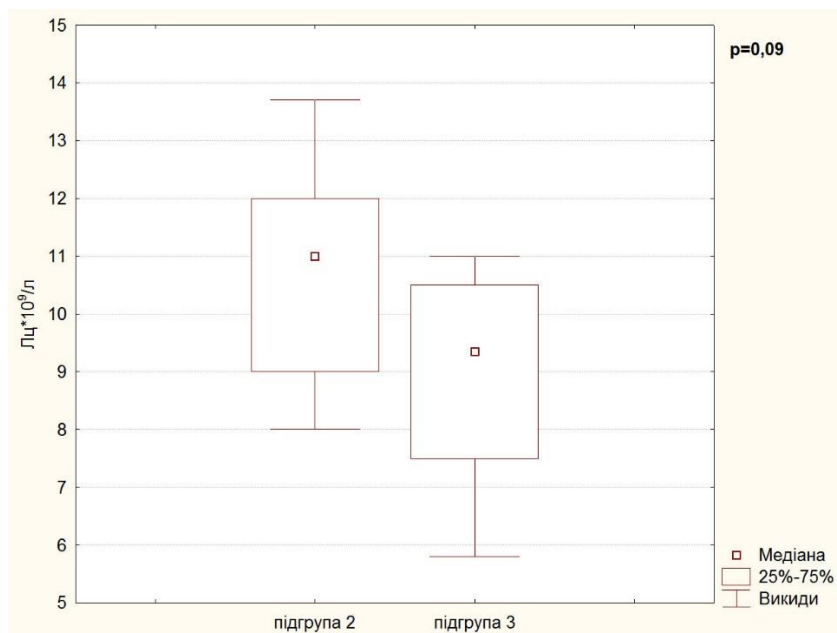


Рис. 4.1.3. Рівні лейкоцитів у вагітних, госпіталізованих до стаціонару

Подальше дослідження виразності системного запалення у вищезазначених підгруп хворих не проводили, через те, що, за даними рентгенографії ОГП, не було виявлено жодних інфільтративних змін легеневої тканини, тим самим було виключено діагноз НП.

Збір епідеміологічного анамнезу у хворих підгруп 2 і 3 показав, що більшість (n=13 (76,4 %)) мали обтяжений епідеміологічний анамнез (наявність хворих на ГРІ родичів, особливо молодших дітей). Слід зазначити, що усі вагітні, як і члени їх родин, не були вакциновані від грипу. Проте, вірусологічне дослідження, що проводили усім жінкам госпіталізованим до ВІТ, не виявило вірусів грипу типів А або В.

У жінок, які за ступенем тяжкості захворювання, мали отримувати ІГКС був проведений аналіз прихильності до базисної терапії до та під час вагітності. Прихильність до лікування розцінювали як дотримання режиму дозування та кратності прийому призначених лікарем препаратів (рис. 4.1.4).

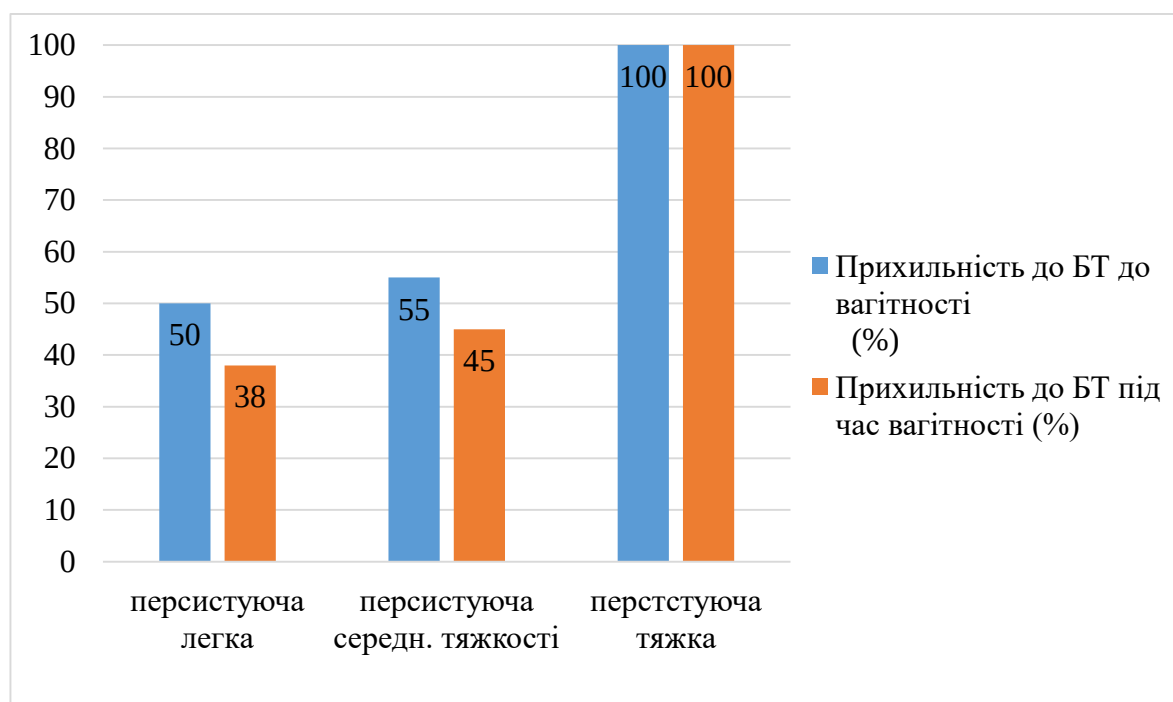


Рис. 4.1.4. Прихильність вагітних із різним ступенем тяжкості БА до базисної терапії до та під час вагітності виражена у відсотках

Виявлені зміни у прихильності до базисної терапії до та під час вагітності були статистично не значущими ($p > 0,05$) незалежно від ступеню тяжкості перебігу БА. Більшість жінок, що дотримувалися режиму терапії до вагітності, продовжували її і в гестаційний період у тому ж обсязі. Також, не було виявлено достовірної різниці у прихильності до лікування у вагітних із різним ступенем тяжкості перебігу БА ($p > 0,05$).

Таким чином, серед відомих факторів ризику загострення БА у гестаційний період, найбільш поширеним серед хворих досліджуваних підгруп виявився розвиток ГРІ, симптоми якої були виявлені у більшості ($n=15$ (88,2 %)) госпіталізованих хворих. Слід зауважити, що 70 % з них мали обтяжений епідеміологічний анамнез та не були вакциновані від грипу, хоча третій триместр вагітності у цих жінок припадав на період сезонного підвищення захворюваності на ГРІ.

Було виявлено, що серед вагітних госпіталізованих у зв'язку з загостренням БА переважали жінки що мали більш тяжкий перебіг цього захворювання до вагітності.

Також, серед вагітних із різним ступенем тяжкості загострення БА не було виявлено достовірних відмінностей за таким фактором ризику як термін гестації.

Необхідно підкресли, що серед 25 вагітних, включених у дослідження 24 % склали жінки із вперше встановленим діагнозом БА. Більшість із них, була госпіталізована до ВІТ у зв'язку з розвитком ДН, обумовленою виразним синдромом бронхообструкції, що виник на тлі ГРІ.

4.2. Хронічні захворювання дихальної системи що зустрічаються рідко (муковісцидоз, вроджені вади розвитку легень): особливості перебігу під час вагітності.

Окрім БА, яка досить часто зустрічається у вагітних, існує ряд менш поширених захворювань дихальної системи, перебіг яких може погіршуватись у гестаційному періоді. До них відносяться вроджені вади

розвитку легень та генетично обумовлена патологія (муковісцидоз (МВ)). Жінок із такою патологією, також було виділено у окрему когорту під час диференціальної діагностики ГРІ.

Необхідність включення цієї категорії хворих до диференціально-діагностичного пошуку при ГРІ обумовлена високим ризиком декомпенсації перебігу захворювання під час вагітності, у наслідок структурних та функціональних фізіологічних змін, які можуть призвести до появи ДН. У той же час, у цієї категорії хворих, особливо у випадку МВ та бронхоектазів, може мати місце бактеріальна колонізація дихальних шляхів, що в умовах імуносупресії вагітних, є фактором ризику гострих запальних процесів респіраторного тракту.

Отже, такі вагітні формують групу ризику по декомпенсації основної патології або на тлі вагітності або через приєднання ГРІ, та можуть мати клінічні прояви, схожі із НІНДШ. До того ж, виявлені у таких жінок зміни на рентгенограмі ОГП, потребують диференціальної діагностики для визначення давнини їх виникнення із обов'язковим залученням матеріалів рентген архіву. Це дозволяє відрізнити зміни у структурі легеневої тканини, обумовлені хронічним захворюванням, від свіжих інфільтративних зміни при НП.

Отже, за період виконання роботи, нами було оглянуто 12 вагітних з різними хронічними захворюваннями дихальної системи. З них шість перенесли видалення долі або сегмента легені у зв'язку з вродженою патологією розвитку (гіпоплазія легені ($n = 3$), бульозна хвороба ($n = 2$) і бронхоектази ($n = 1$)) та знаходились під спостереженням протягом усієї вагітності, тоді як з п'яти жінок, що завагітніли на тлі МВ протягом усього гестаційного періоду спостерігалися лише одна. Також мав місце випадок вагітності у жінки із набутими бронхоектазами (БЕ).

Слід зазначити, що наявність в анамнезі хірургічного лікування вроджених вад розвитку легень не завжди призводить до порушення ФЗД. Так, серед шести вагітних із даною патологією, зниження показників ФЗД

за рестриктивним типом спостерігалось лише у двох осіб (33 %). При цьому характер та ступінь змін дихальних об'ємів залишався незмінним протягом усієї вагітності. У решти жінок показники ФЗД були у межах норми.

Більш важливими, з точки зору диференціальної діагностики НІНДШ, є випадки перебігу МВ та БЕ на тлі вагітності. Підчас проведення дослідження ми спостерігали лише два подібні випадки.

Пацієнтка А., хвора на МВ, змішану форму середньо-тяжкого перебігу з бронхообструктивним синдром, завагітніла у віці 18 років.

До вагітності жінка отримувала наступну терапію: «Креон» 25000 Од три рази на добу та «Онбрез» (індекатерол) 150 мкг 1 вдих на день. Під впливом такого лікування вона не мала явищ виразної зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози або дихальної недостатності (ІМТ=18,5 кг/м², ФЗД не порушена).

Проте, перебіг вагітності у цієї хворої супроводжувався зниженням показників ФЗД. Що було пов'язано із відмовою жінки у першому триместрі від інгаляційної терапії, призначеної до вагітності.

Крім цього, у терміні 24 тижні жінка перенесла ГРЗ, яке почалось з появи симптомів ураження верхніх дихальних шляхів (нежить та біль у горлі) та супроводжувалось підвищенням температури тіла до 37,5 ° С, сухим кашлем, проявами інтоксикаційного синдрому, та появою задишки і посиленню виразності синдрому бронхообструкції.

У загальному аналізі крові був виявлений лейкоцитоз ($10 \cdot 10^9/\text{л}$) без зсуву формули вліво. Рентгенологічне обстеження не виявило інфільтрації легеневої тканини. При проведенні спірометрії виявлено помірне зниження показників ФЗД за обструктивним типом. Фамакологічна проба на зворотність бронхообструкції виявилась позитивною (Рис. 4.2.1).

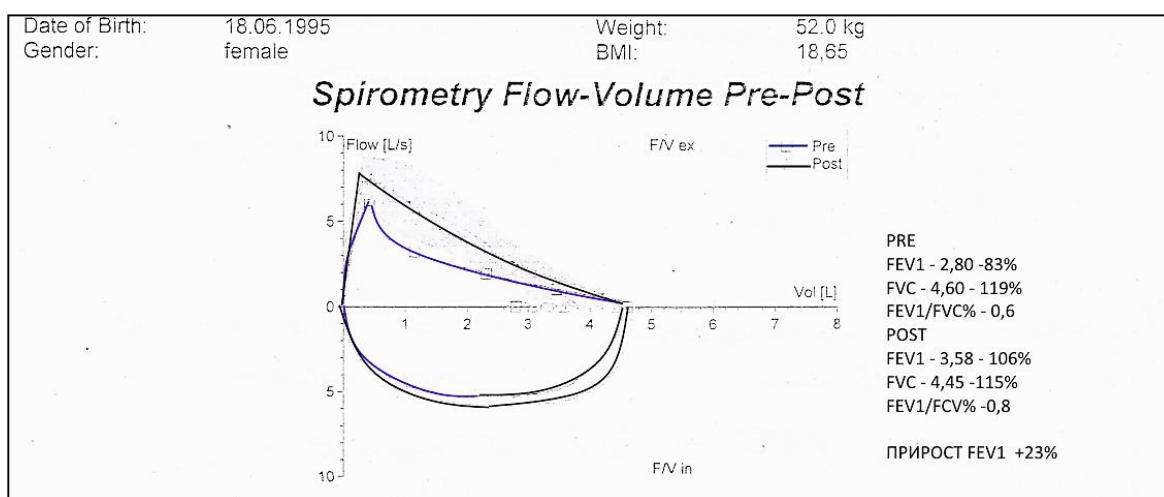


Рис. 4.2.1. Показники ФЗД хворої А., у терміні вагітності 24 тижні (до та після проби з короткодіючим β_2 -агоністом (сальбутамол))

У зв'язку з виявленими змінами показників ФЗД був посилений режим інгаляційної терапії (призначено застосування короткодіючого β_2 -агоніста (сальбутамол 2,5 мг/мл) у комбінації із ІГКС (будесонід 0,25 мг/мл) по три рази на день через небулайзер, протягом 10 днів).

На тлі проведеної терапії спостерігали значне покращення самопочуття. Повторна спірографія показала поліпшення ФЗД, із збереженням зворотності проби з бронхолітиком. У зв'язку з цим, у якості базисного інгаляційного препарату призначений «Симбікорт» 160/4,5 один вдих, два рази на день із можливістю використання за потребою (режим SMART).

При спірографії у терміні вагітності 37 тижнів порушень ФЗД не виявлено, рекомендовано продовжити призначену терапію. Вагітність завершилася народженням хлопчика, вагою 2 900 г при довжині 52 см з оцінкою за шкалою Апгар 8 і 9 балів.

На повторний прийом пацієнтка А. прийшла через 3 місяці після пологів з незначним зниженням ФЗД за обструктивним типом, яке було усунуто корекцією інгаляційної терапії (рис. 4.2.2).

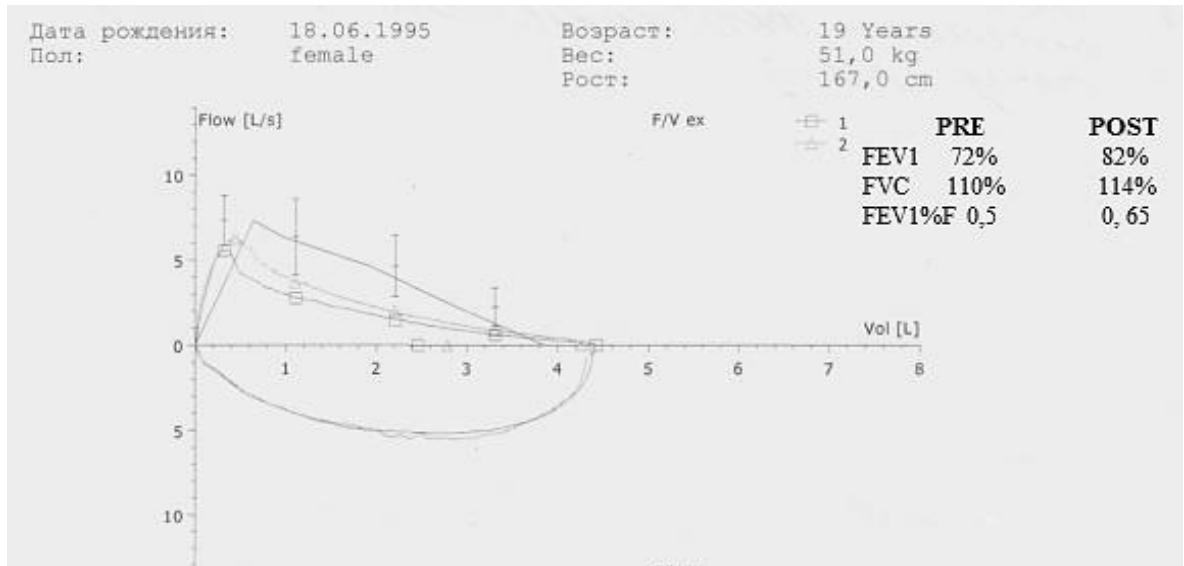


Рис. 4.2.2. Показники ФЗД хворої А., через три місяці після пологів (до та після проби з короткодійним β_2 -агоністом (сальбутамол))

Підсумовуючи викладене вище, можна сказати, що на тлі підвищеної настороженості щодо НІНДШ, особливо НП, питанням ведення хронічних захворювань дихальної системи на тлі вагітності приділяється недостатньо уваги. У той час як ця категорія жінок, як і інші, через фізіологічну імуносупресію більш схильна до розвитку ГРІ. Тому, будь-який епізод інфекції дихальних шляхів являє собою потенційно небезпечну ситуацію з боку розвитку ускладнень вагітності.

Водночас, такі хворі потребують більш ретельного підходу до диференціального діагнозу, з необхідністю урахування факторів ризику загострень наявної хронічної патології ДС.

Так, серед вагітних з БА, особливу увагу слід приділяти жінкам, які мають неконтрольований перебіг захворювання. У цих вагітних обов'язковим є визначення прихильності до базисної терапії як одного із факторів ризику загострення. Тоді як у вагітних із хворобами дихальної системи, що не часто зустрічаються, особливої уваги потребує збір анамнезу та ретельне вивчення медичної документації. Через те, що встановлення діагнозу (у випадку МВ) та оперативне лікування (у випадку вроджених вад розвитку) проводяться в ранньому віці і, переходячи з

педіатричної служби у дорослу, жінки часто не зберігають медичну документацію та, за відсутності скарг з боку дихальної системи, не спостерігаються у пульмонолога.

Матеріали розділу викладені у наступних фахових виданнях:

1. Перцева Т. А., Киреева Т. В., Кравченко Н. К. Эпизоды бронхиальной астмы при беременности связь с вирусной инфекцией и подходы к лечению // Медичні перспективи. – 2014. – №2 – С. 25–32;
2. Перцева Т. А., Киреева Т. В., Кравченко Н. К. Ведение бронхиальной астмы в гестационный период // Ежемесячный научный журнал (НАУ) – 2015. – №3 (8) – С. 33–35;
3. Перцева Т. А., Киреева Т. В., Кравченко Н. К. Хронические заболевания дыхательной системы при беременности. Подходы к диагностике и лечению // «Астма и аллергия» – 2015. – №2. – С. 21–27;

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ВАГІТНИХ

Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів (НІНДШ) у вагітних і, насамперед, негоспітальна пневмонія (НП) – важлива клінічна проблема, з якою стикаються лікарі в усьому світі. У структурі причин материнської смертності від ЕГП ця нозологія не часто залишає першу трійку, а серед причин смерті від не акушерських інфекційних захворювань пневмонія знаходиться на першому місці [2, 23, 45].

Слід пам'ятати, що деякі фізіологічні зміни організму вагітної, можуть вплинути на клінічну картину НП. Незважаючи на те, що розвиток НП у вагітних супроводжується такими ж симптоми, що і у невагітних жінок молодого віку (задишка, кашель, лихоманка та болі у грудній клітині), ступені їх виразності та суб'єктивного сприйняття можуть змінюватись. Тому, первинна гіподіагностика НП у вагітних не є незвичайним явищем. Так, за даними Yost et al., 2000 помилки у діагностиці НП у вагітних складають 10,5 % [77]. Саме тому, питання вивчення клінічних проявів НП у вагітних і дотепер залишається актуальним.

5.1. Особливості клінічних проявів негоспітальної пневмонії у вагітних.

На другому етапі дослідження, для визначення особливостей клінічного перебігу НІНДШ у вагітних, було оглянуто 65 жінок, госпіталізованих із попереднім діагнозом НП. Із них, до цього етапу роботи було включено 45 осіб, у яких цей діагноз було підтверджено (група 1) та 10 осіб із гострим бронхітом (група 2).

Вагітним, що не увійшли у дослідження (n=10) було виставлено наступні діагнози: загострення БА (n=8) та прееклампсія (n=2).

Оцінку виразності клінічних симптомів та контроль лабораторних показників у хворих груп 1 і 2 проводили у I – III добу від госпіталізації (візит 1) та на V–VII добу лікування (візит 2).

У хворих групи 1 на візиті 1 оцінювали наявність клінічних та лабораторних ознаки, характерних для НП (табл. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

Клінічні і лабораторні ознаки негоспітальної пневмонії у хворих групи 1 на візиті 1

Ознаки	n (± %)
Гострий початок захворювання із температурою тіла вище 38 °C	37 (82)
Кашель із виділенням мокротиння	16 (36)
Фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації)	28 (62)
Лейкоцитоз (більше $10 \cdot 10^9/\text{л}$) та/або паличкоядерний зсув (більше 10 %).	31 (69)

Гострий початок захворювання із лихоманкою був характерний для більшості (82 %) жінок групи 1, у решти (18 %), при зборі анамнезу, виявлено, що хвороба починалась поступово із симптомів гострого респіраторного захворювання.

Слід звернути увагу на дуже малу кількість хворих із продуктивним кашлем (36 %). Серед них лише у п'яти осіб, після первинної мікроскопії, зразки мокротиння були визнані придатними для подальшого дослідження. Тому, не вдалося отримати достовірних даних, щодо спектру збудників НП у досліджуваній групі.

Серед інших симптомів у групі 1 у шести осіб (13,3 %) на початку захворювання було виявлено синдромом бронхообструкції, а у чотирьох (9 %) – біль у грудній клітині. Односторонній плевральний випіт невеликого обсягу (до 250 мл) було виявлено у двох осіб (4 %).

Слід зауважити, що серед вагітних групи 1 мали місце два випадки перебігу хвороби на тлі ВІЛ інфекції та один – на тлі СНІД-у. Проте, серед жінок, включених у дослідження летальних випадків не було.

Незважаючи на те, що визначення такого прояву НП, як задишка є важливою складовою оцінки стану хворих, у цьому дослідженні даний показник ми не виділяли окремо, як і ЧДР. Це пов'язано із складністю диференціальної діагностики фізіологічного диспное та тахіпное вагітних із проявами ДН, викликаного ураженням легень [42, 47, 70].

Тому, для об'єктивної оцінки виразності ДН ми використовували лише рівень SpO_2 (%). Значення цього показника у досліджуваній групі склали (Me [25 %–75 %]) 95 [93–97] %, при цьому рівень оксигенації менший за 95 % мали 14 осіб (31 %).

5.2. Критерії встановлення діагнозу та оцінка ступеню тяжкості негоспітальної пневмонії у вагітних.

Клінічний діагноз НП встановлювали у відповідності до критеріїв визначених Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. Окрім клінічних проявів НП (задишка, кашель, лихоманка та болі у грудній клітині) на візиті 1 проводили вимірювання SpO_2 % та оцінку стану вагітних за шкалою SMRT-CO.

Одним із головних діагностичних критеріїв НП є виявлення інфільтративних змін легеневої тканини на рентгенограмі органів грудної клітини. Проте, у групі 1 рентгенологічне підтвердження НП мали лише 35 осіб (77 %). Причинами такої ситуації у чотирьох випадках була повна відмова вагітної від проведення дослідження. Решта хворих, на момент госпіталізації до стаціонарів третього рівня, вже пройшли рентгенологічне

обстеження на попередньому етапі надання медичної допомоги. Проте, знімки або мали низьку якість або були виконані лише в одній проекції. Незважаючи на аргументацію лікарів, вагітні відмовлялися від повторного проведення рентгенографії.

Тому, на момент госпіталізації, за сукупністю клінічних проявів та даних додаткових методів дослідження (Ro ОГП, ЗАК), у 35 осіб (77 %) діагноз НП був «визначений», тобто вони мали якнайменше дві клініко-лабораторні діагностичні ознаки у поєднанні із змінами на рентгенограмі. Тоді як у 10 осіб (22 %), діагноз було визнано «невизначеним», через відсутність рентгенологічного підтвердження. Проте, за сукупністю інших клінічних ознак, лікарями було прийнято рішення про збереження діагнозу НП та призначена відповідна терапія.

Слід зауважити, що серед лабораторних критеріїв діагнозу НП найчастіше виявляли саме підвищення рівня лейкоцитів (69 %), тоді як зсув лейкоцитарної формули вліво зустрічався лише у 22 % випадків.

Після встановлення діагнозу НП, усіх хворих було оцінено за шкалою SMRT-CO (табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

Результати оцінки хворих групи 1 за шкалою SMRT-CO

Сума балів	Інтерпретація результатів шкали	Кількість хворих n (%)
0	Дуже низький ризик, не потребує госпіталізації	28 (62)
1	Низький ризик, не потребує госпіталізації	3 (7)
2	Середній ризик, госпіталізація до стаціонару	4 (9)

Продовж. табл. 5.2.1

3	Високий ризик, госпіталізація до ВІТ	5 (11)
≥4	Високий ризик, госпіталізація до ВІТ	5 (11)

Таким чином, у групі 1 переважали хворі із нетяжким перебігом НП (69,0 %). Вони мали дуже низький ризик потреби у респіраторній підтримці та вазопресорах і, за відсутності такого фактору як вагітність, мали б лікуватись амбулаторно. Проте, кількість жінок, госпіталізованих до ВІТ склала 23 особи (51,0 %), тобто була у 2,3 рази вище ніж визначена за шкалою SMRT-CO.

Це може бути пов'язано із підвищеною насторогою лікарів щодо вагітних із НП як групи хворих, що схильна до швидкого розвитку тяжкої ДН. Також слід зауважити, що на момент госпіталізації у більшості вагітних, госпіталізованих до ВІТ, переважали скарги на задишку і їх самопочуття суттєво поліпшувалося за умов кисневої підтримки (носові канюлі або нещільна маска). Це теж впливало на прийняття рішення щодо місця госпіталізації, навіть за нормальних показників насичення крові киснем.

5.3 Особливості змін деяких запальних маркерів (Лц, С-РП та ПКТ) під час неускладненої вагітності.

Враховуючи особливості фізіології вагітних та їх вплив на деякі лабораторні показники, для об'єктивізації оцінки рівнів маркерів запалення у хворих груп 1 і 2, до даного етапу дослідження було долучено додаткові групи:

- група порівняння (n=15; вік – $31,1 \pm 2,2$ роки; термін вагітності – $31,6 \pm 1,4$ тижні) – жінки із неускладненим перебігом вагітності.

- група контролю (n=10; вік – $28,4 \pm 1,1$ роки) – невагітні жінки без клінічно-значущої супутньої патології.

Вагітні груп 1, 2 та групи порівняння були співставні за віком та терміном гестації. Жінки групи контролю не мали статистичних відмінностей за віком (див. табл. 2.2.1).

У групах порівняння і контролю визначали наступні лабораторні показники: рівні лейкоцитів (Лц), С-реактивного протеїну (С-РП) (табл. 5.3.1) та прокальцитоніну (ПКТ) (рис. 5.3.1).

Таблиця 5.3.1

Рівні маркерів запалення у досліджуваних групах

Групи	Лц Ме [25 %-75 %] 10 ⁹ /л	С-РП Ме [25 %- 75 %] мг/л
порівняння	9,8 [7,8–11,7]	2,1 [1,8–2,9]
контроль	6,0 [4,3–6,7]	1,7 [1,2–2,0]
Достовірність різниці (p) за критерієм Мана-Уїтні	0,000	0,017

Таким чином, було визначено, що при неускладненому перебігу вагітності показники системного запалення, як рутинні (Лц, С-РП) так і специфічні (ПКТ), вищі за такі у невагітних жінок.

Слід зауважити, що дані, щодо підвищення рівнів лейкоцитів, при неускладненому перебігу вагітності, у літературі зустрічаються досить часто. Проте, при встановленні діагнозу НП, у цієї категорії хворих, продовжують використовувати межу у $10 \cdot 10^9$ /л.

Вивчення змін рівня С-РП у вагітних, до цього часу, привертало увагу лише акушерів-гінекологів. Його розглядали як маркер ризику передчасних пологів, невиношування та системного запалення при гестаційному цукровому діабеті і метаболічному синдромі [90, 113, 141]. І, хоча отримані значення цього маркеру не перевищують порогових,

визначених лабораторією, вони можуть свідчити про вищий, у порівнянні із невагітними жінками, рівень системного запалення у гестаційний період.

Що стосується рівня ПКТ, то, не зважаючи на зростаючий обсяг досліджень із використання цього маркера для діагностики та лікування НП, його вивченню у вагітних присвячено дуже мало робіт.

Отримані нами дані, щодо рівнів ПКТ у здорових вагітних, співпадають із такими, С. Rasolat et al., 2011 [162]. Тобто, рівень ПКТ у здорових вагітних не перевищує визначений для загальної популяції нижній пороговий рівень у 0,25 нг/мл, який використовують для прийняття рішення про початок антибактеріальної терапії при НІНДШ [111].

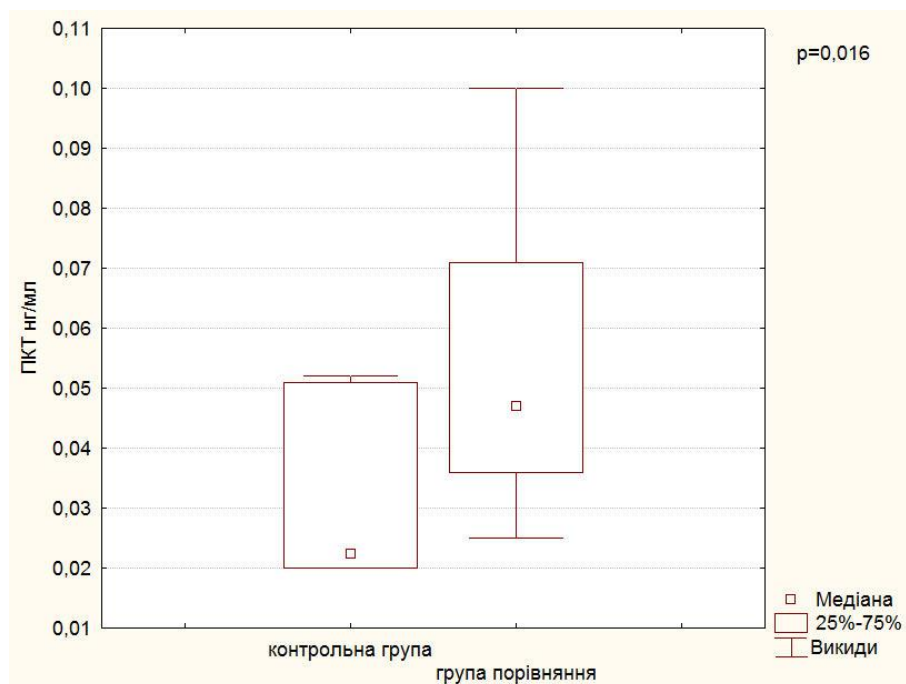


Рис. 5.3.1. Рівні ПКТ визначені у вагітних групи контролю та групи порівняння

Проте, при співставленні даних групи порівняння із показниками групи контролю, нами було виявлено достовірно вищий рівень цього маркера у період гестації. Це може свідчити на користь впливу фізіологічної вагітності на синтез прокальцитоніну.

5.4. Особливості показників деяких маркерів запалення (Лц, С-РП та ПКТ) у вагітних з негоспітальною пневмонією.

Вивчення показників системного запалення у хворих на НП є важливою складовою як постановки діагнозу, так і оцінки тяжкості перебігу захворювання. У той же час, динаміка їх змін відображає відповідь на призначену терапію. Саме тому, окрім зазначених у стандартах надання медичної допомоги хворим на НП лабораторних показників, на візитах 1 і 2 ми додатково визначали рівні таких маркерів як С- РП та ПКТ.

Враховуючи дані, отримані раніше, які свідчать про те, що рівні досліджуваних маркерів запалення у жінок із неускладненою вагітністю вищі ніж у невагітних, було проведено співставлення даних групи 1 із показниками групи порівняння (табл. 5.4.1).

Таблиця 5.4.1

Показники маркерів запалення у групі 1 і групі порівняння

Групи	Лц Ме [25 %- 75 %] 10 ⁹ /л	С-РП Ме [25 %- 75 %] мг/л	ПКТ Ме [25 %- 75 %] нг/мл
1 (візит 1)	11,5 [8,2–14,0]	32 [18–65]	0,17 [0,12–0,20]
порівняння	9,8 [7,8–11,7]	2,05 [1,8–2,9]	0,047 [0,025– 0,10]
Достовірність різниці (р) за критерієм Мана- Уїтні	0,12	0,000	0,000

Враховуючи ненормальний розподіл даних щодо рівнів досліджуваних маркерів у групі 1 і групі порівняння, подальший аналіз приводили із використанням методів непараметричної статистики.

У результаті проведеного аналізу, було виявлено, що у вагітних з НП на момент госпіталізації рівні лейкоцитів не відрізняються від таких у

групі порівняння, у той час як показники С-РП та ПКТ були достовірно вищі ніж у жінок з неускладненим перебігом вагітності.

Враховуючи отримані результати, за таким же принципом було проведено співставлення рівнів досліджуваних маркерів між групою 2 (візит 1) та групою порівняння (табл. 5.4.2).

Дані щодо рівнів досліджуваних маркерів у групі 2 мали ненормальний розподіл, тому, подальший аналіз приводили із використанням методів непараметричної статистики.

Таблиця 5.4.2

Рівні досліджуваних маркерів у хворих групи 2 на момент госпіталізації та групі порівняння

Групи	Лц Ме [25 %–75 %] $10^9/\text{л}$	С-РП Ме [25 %–75 %] мг/л	ПКТ Ме [25 %–75 %] нг/мл
2 (візит 1)	11,6 [8,9–11,8]	2,8 [2,2–4,7]	0,022 [0,02–0,04]
порівняння	9,8 [7,8–11,7]	2,05 [1,8–2,9]	0,047 [0,025–0,10]
Достовірність різниці (p) за критерієм Мана-Уїтні	0,26	0,04	0,000

Нами було виявлено, що у вагітних з гострим бронхітом на візиті 1 рівень С-РП був достовірно вищими ніж у жінок з неускладненим перебігом вагітності. Проте, за рівнем Лц досліджувані групи були співставні.

Незвичні дані було отримано, щодо рівня ПКТ у хворих групи 2. Рівень цього маркера виявився достовірно нижчим ніж у групі порівняння (рис. 5.4.1).

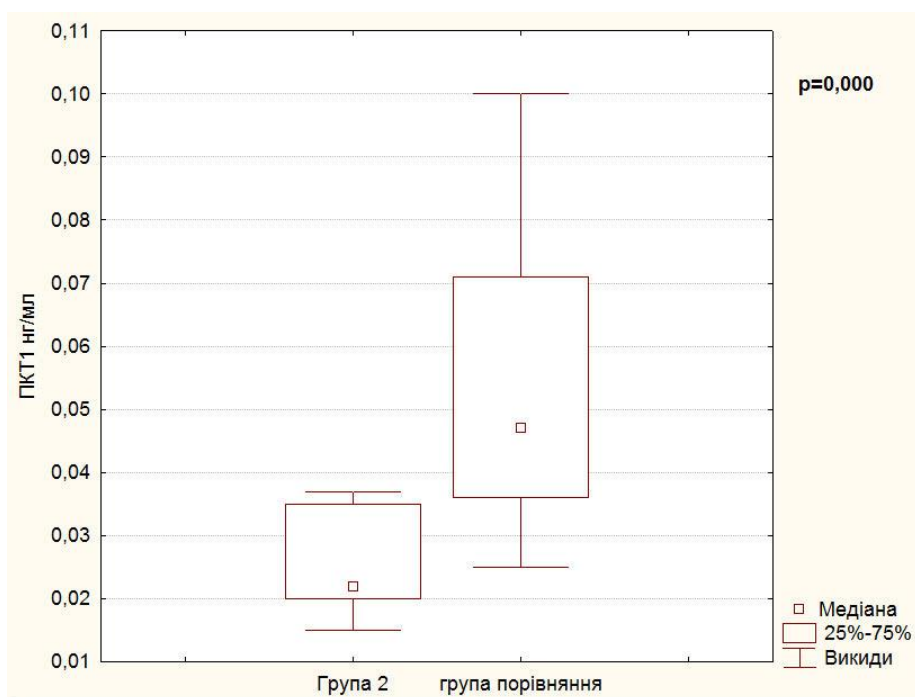


Рис. 5.4.1. Рівні ПКТ у вагітних з гострим бронхітом та жінок з неускладненим перебігом вагітності

Такі результати можуть бути пов'язані з негативним впливом на секрецію ПКТ інтерферону-гамма, який виробляється у відповідь на вірусну інфекцію [103, 104, 105, 107]. Відомо, що понад 90 % випадків гострого бронхіту мають вірусну етіологію. Не зважаючи на це, діагноз бронхіт, залишається найбільш частою причиною призначення антибіотиків у амбулаторній практиці.

Отримані дані підкреслюють недоцільність призначення антибіотиків при гострому бронхіті і, водночас, свідчать про можливість використання визначення рівня ПКТ для прийняття рішення щодо необхідності антибактеріальної терапії в окремих клінічних випадках.

З метою виявлення відмінностей за ступенем виразності реакції системного запалення було проведено співставлення рівнів досліджуваних маркерів між групами 1 і 2 (табл. 5.4.3).

Таблиця 5.4.3

Показники маркерів запалення у групах 1 і 2

Групи	Лц Ме [25 %- 75 %] $10^9/\text{л}$	С-РП Ме [25 %- 75 %] мг/л	ПКТ Ме [25 %- 75 %] нг/мл
1 (візит 1)	11,5 [8,2–14,0]	32 [18–65]	0,17 [0,12–0,20]
2 (візит 1)	11,6 [8,9–11,8]	2,8 [2,2–4,7]	0,022 [0,02– 0,04]
Достовірність різниці (p) за критерієм Мана- Уїтні	0,59	0,000	0,000

Таким чином, було виявлено, що рівні С-РП та ПКТ у вагітних з НП були достовірно вищими за такі у вагітних з гострим бронхітом. У той час як за рівнем лейкоцитів між цими групами хворих не було виявлено статистично достовірних відмінностей.

Враховуючи відсутність статистично достовірної різниці між рівнями лейкоцитів у здорових вагітних, вагітних із гострим бронхітом та НП, даний показник було виключено із подальшого аналізу.

Спираючись на отримані результати, можна зробити припущення про те, що серед досліджуваних лабораторних маркерів, саме С-РП та ПКТ, на відміну від рівня лейкоцитів, більш точно вказують на наявність системної запальної відповіді у вагітних з НП.

Беручи до уваги визначену на попередньому етапі роботи неможливість використання рівня Лц для об'єктивізації наявності реакції системного запалення у вагітних з НП, було проведено факторний аналіз методом визначення головних компонент для сукупності показників, що використовують для встановлення діагнозу НП.

Спочатку, замість рівня Лц, разом з іншими критеріями діагнозу НП, використовували рівні С- РП визначені у хворих групи 1 на візиті 1. (рис. 5.4.2).

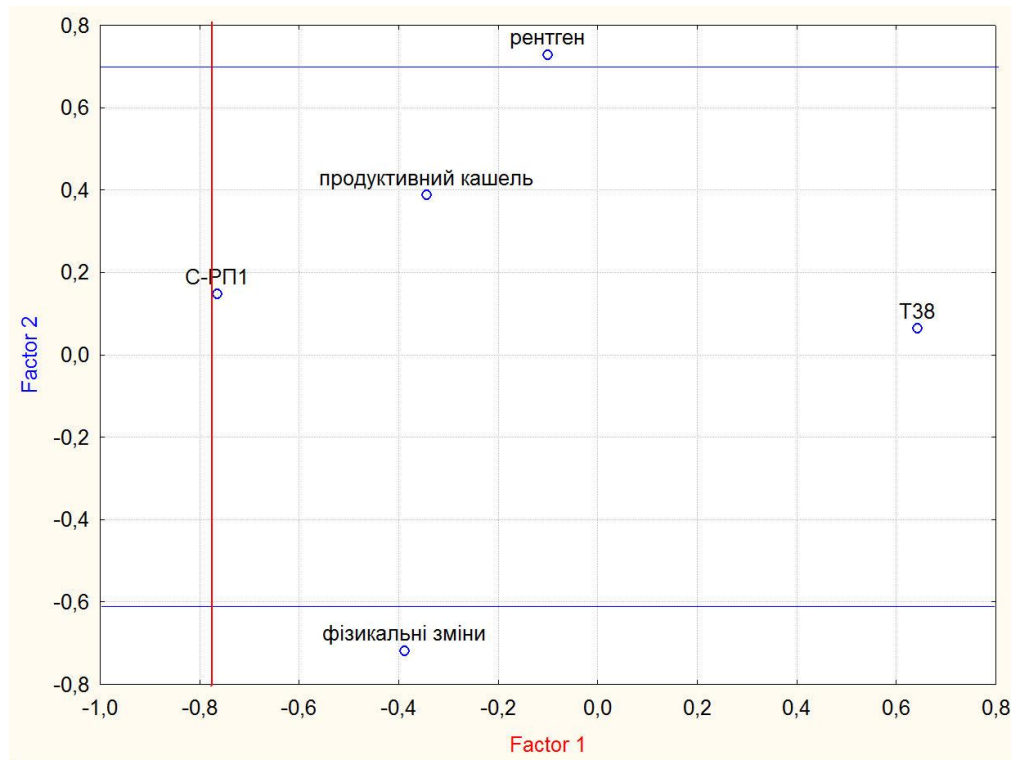


Рис 5.4.2. Факторна вага деяких клінічних та лабораторних показників у хворих групи 1 на візиті 1 (з урахуванням рівня С-РП)

Проведений аналіз показав, що найбільш вагомий вплив на систему мали такі компоненти як наявність рентгенологічних змін та фізикальних ознак (об'єднані і у один фактор) та рівень С-РП, який був виділений як окремий фактор.

За тим часом принципом було проведено визначення факторної ваги у вищезазначеній сукупності компонентів але з використанням рівнів ПКТ, визначених у хворих групи 1 на візиті 1 (рис. 5.4.3).

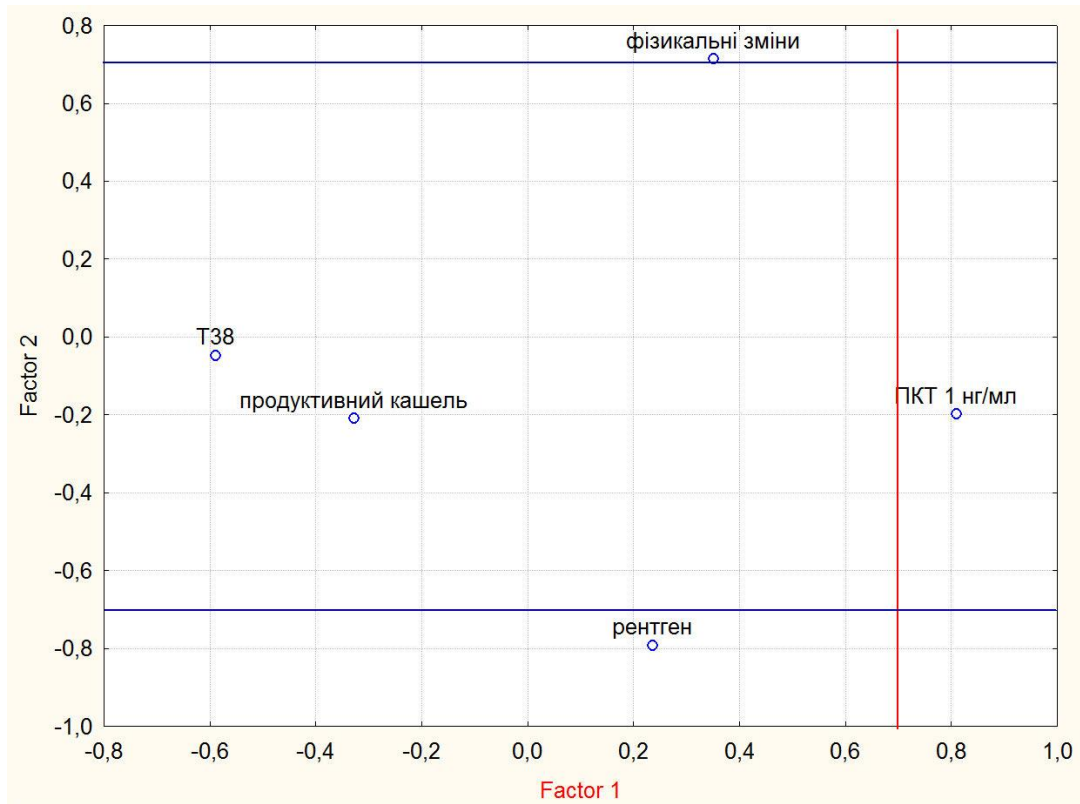


Рис. 5.4.3. Факторна вага деяких клінічних та лабораторних показників визначених у хворих групи 1 на візиті 1 (з урахуванням рівня ПКТ)

Слід зазначити, що достовірно впливовими на систему вважалися компоненти, факторна вага яких складала більше за 0,7 за модулем. Таким чином, було виявлено, що наявність рентгенологічних змін та фізикальних ознак формує окремий фактор із вагомими навантаженням кожного із компонентів ($|0,79|$ та $|0,71|$ відповідно). При цьому, рівень ПКТ, також, був виділений у окремий фактор, але мав вище, ніж визначене для С-РП у попередньому аналізі, навантаження ($|0,81|$).

Таким чином, за результатами співставлення показників системного запалення у досліджуваних групах та проведеного факторного аналізу, нами була виявлена можливість використання визначення як рівня С-РП так і ПКТ у якості альтернативи рівню Лц, для визначенні наявності запальної відповіді у вагітних із НП.

Визначення рівня ПКТ, у порівнянні із С-РП, є більш дорогим методом оцінки виразності системного запалення у вагітних на НП. Проте, виявлене саме для рівня ПКТ, високе факторне навантаження на систему, дозволяє зробити припущення про його більшу діагностичну точність у порівнянні із рівнем С-РП.

Тому, при діагностиці НП на первинному етапі надання медичної допомоги, для визначення виразності реакції системного запалення, доцільно використовувати рівень С-РП, як більш доступний, але менш специфічний метод. Тоді як у стаціонарах та у складних для діагностики випадках, може бути використаний більш точний метод – визначення рівня ПКТ.

5.5. Можливості використання змін рівнів деяких запальних маркерів (С-РП та ПКТ) для контролю ефективності антибактеріальної терапії у вагітних з негоспітальною пневмонією.

Антибактеріальна терапія – єдиний науково обґрунтований спосіб лікування НП. І ,навіть, у випадках, коли діагноз є «невизначеним» відтермінування строків призначення лікування може мати фатальні наслідки. Проте, беручи до уваги той факт, що жоден антибіотик не є абсолютно безпечним для використання під час вагітності, доцільним є пошук способів скорочення строків антибактеріальної терапії.

Найчастіше для визначання тривалості лікування у хворих з НП використовують клінічні критерії достатності антибактеріальної терапії:

- Температура тіла нижче 37,5 ° C;
- Відсутність симптомів інтоксикації;
- Відсутність ознак дихальної недостатності (частота дихання менше 20 за 1 хв);
- Відсутність гнійного мокротиння;

- Кількість лейкоцитів в крові менше $10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофільних гранулоцитів — менше 80 %, юних форм — менше 6 %;
- Відсутність негативної динаміки за даними рентгенологічного дослідження.

На сьогоднішній день світова медична спільнота сходиться на думці про необхідність скорочення тривалості антибактеріальної терапії у хворих на НП. Так, за стандартами впровадженими ERS лікування цієї категорії хворих, за умов адекватної клінічної відповіді, має тривати від п'яти до семи діб (але не більше восьми діб) [129].

Фахівці IDSA/ATS рекомендують припиняти лікування при збереженні температури тіла нижче $37,5^\circ \text{C}$, протягом 48 годин [126]. Згідно із Наказом МОЗ України №128, за умов достатності антибактеріальної терапії, у хворих із нетяжким перебігом НП, середня тривалість лікування складає сім днів [47].

Проте, використання клінічних критеріїв достатності лікування не завжди призводить до скорочення його тривалості. Серед лікарів зберігається тенденція до подовження термінів антибактеріальної терапії за наявності неспецифічних симптомів (субфебрилітет, кашель, слабкість). Для полегшення процесу прийняття рішення про припинення антибактеріальної терапії, для загальної популяції хворих із НП, розроблені критерії, що базуються на визначенні рівнів маркерів системного запалення, а саме С-РП та ПКТ.

У світовій літературі, на сьогоднішній день, немає єдиної думки щодо переваги використання одного із маркерів запалення над іншим для вирішення питань про призначення або припинення лікування антибіотиками. Так, наприклад, С-РП – має більшу доказову базу щодо використання у амбулаторній практиці. У ряді рандомізованих клінічних досліджень було показано достовірне зниження кількості призначених антибактеріальних препаратів серед сімейних лікарів, які використовували вимірювання С-РП при прийнятті рішення про вибір лікування [104, 154].

Проте, більшість проведених досліджень використовували ще не розповсюджені у нашій країні “point-of care” тести, тобто швидко-доступні методи визначення рівня С-РП на амбулаторному прийомі. Вони можуть бути виконані впродовж чотирьох хвилин та використовують як венозну, так і капілярну кров [180].

Ще одним суперечливим питанням є визначенні порогового значення рівня С-РП, для використання у діагностиці та лікуванні хворих на НП. Так, за даними А. Castro-Guardiola et al., 2000 у 96 % випадків специфічним для НП є рівень С-РП у 100 мг/л, тоді як L. O. Hansson et al., 1997 вказує на діапазон від 50 до 100 мг/л [100, 120]. Слід враховувати, що у 5 % хворих із НП рівень С-РП може бути нижчим за 50 мг/л [154].

У свою чергу ПКТ має більшу доказову базу щодо використання у стаціонарі і, особливо, в умовах ВІТ. Так, у 2012 році Агентство із охорони здоров'я і якості досліджень (США) (Agency for Healthcare Research and Quality) опублікувало результати метааналізу 18 рандомізованих клінічних досліджень, щодо можливості використання ПКТ як маркера для вирішення питань про призначення та припинення антибактеріальної терапії у різних груп пацієнтів. Вісім, із 18 відібраних досліджень, були присвячені веденню хворих з НІНДШ .

За результатами аналізу, застосування ПКТ, у порівнянні з клінічними критеріями (температура тіла (°C), ЧДР, кашель та виразність інтоксикаційного синдрому), скорочує частоту призначення і тривалість курсу антибіотиків [166 167, 168].

Слід зазначити, що як у дослідженнях які оцінювали ефективність використання С-РП так і у роботах присвячених ПКТ у хворих із НІНДШ , вагітність була критерієм виключення.

Тому, наступним кроком нашого дослідження було вивчення динаміки змін досліджуваних маркерів (С-РП та ПКТ) у вагітних групи 1 на тлі призначеного лікування.

Після встановлення на візиті 1 діагнозу НП, усім вагітним групи 1 було призначено антибактеріальну терапію згідно із Наказом МОЗ України №128.

Враховуючи вагітність, та нетяжкий перебіг хвороби у більшості хворих, перевагу надавали препаратам групи захищених пеніцилінів та макролідів. Вагітні, що перебували у ВІТ отримували ступінчасту антибактеріальну терапію.

На візиті 2 усі хворі групи 1 відповідали критеріям достатності антибактеріальної терапії, і у 84 % жінок фебрильна температура була відсутня вже протягом 48 годин.

Також на візиті 2 було проведено повторне вимірювання рівнів досліджуваних маркерів (С-РП та ПКТ) (див. табл. 5.5.1).

Аналіз динаміки змін досліджуваних маркерів виявив, статистично достовірне зниження як рівня С-РП так і ПКТ, на тлі достатньої антибактеріальної терапії, що співпадає із світовими літературними даними.

Таблиця 5.5.1

Динаміка змін запальних маркерів хворих групи 1 між візитами

Візит	С-РП Ме [25 %-75 %] мг/л	ПКТ Ме [25 %-75 %] нг/мл
1	32 [18–65]	0,17 [0,12–0,20]
2	6 [4–12]	0,05 [0,04–0,09]
Достовірність різниці (p) за критерієм Вілкоксона	0,000	0,000

Аналіз динаміки змін досліджуваних маркерів виявив, статистично достовірне зниження як рівня С-РП так і ПКТ, на тлі достатньої

антибактеріальної терапії, що співпадає із світовими літературними даними.

Проте, при співставленні значень досліджуваних маркерів між групою 1 на візиті 2 та групою порівняння, достовірної різниці за рівнем ПКТ не виявило не було (рис. 5.5.1).

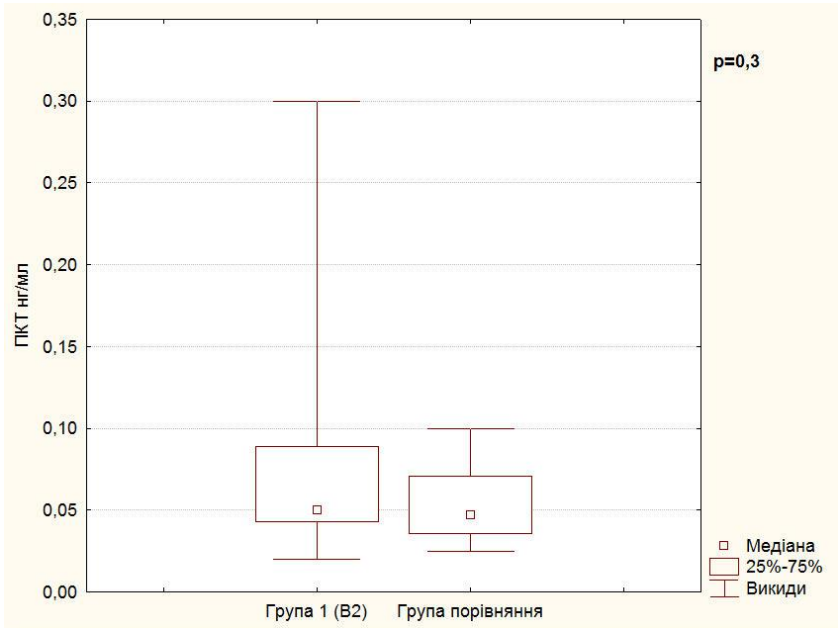


Рис. 5.5.1. Рівні ПКТ у досліджуваних групах на візиті 2

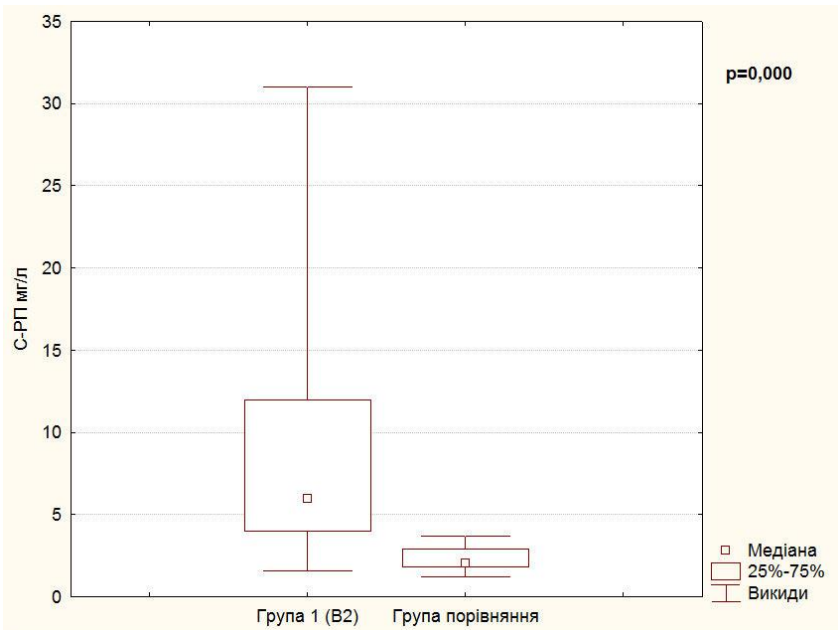


Рис. 5.5.2. Рівні С-РП у досліджуваних групах на візиті 2

У свою чергу, співставлення рівнів С-РП між групою 1 та групою порівняння, показало, що виразність системного запалення у хворих з НП є достовірно вищою за показники здорових вагітних. (рис. 5.5.2).

Отримані дані можуть свідчити про те, що у вагітних з НП, зміни рівня ПКТ швидше відображають реакцію на елімінацію бактеріального збудника і краще демонструють відповідь організму на проведену антибактеріальну терапію, ніж зміни рівня С-РП.

Таким чином, визначення рівня ПКТ може бути використано як додатковий критерій, що допоможе визначати ефективність призначеного лікування та регулювати тривалість антибактеріальної терапії.

5.6. Роль маркерів системного запалення (С-РП та ПКТ) у визначенні тяжкості стану та виборі місця лікування у вагітних з негоспітальною пневмонією.

Оцінка тяжкості перебігу НП та визначення необхідності госпіталізації та місця лікування (стаціонар або ВІТ) – важлива клінічна проблема, вирішення якої не втрачає актуальності протягом багатьох років. З цією метою було розроблено і впроваджено в практику низку діагностичних та прогностичних шкал. Серед них, найчастіше використовують CURB-65, Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) та SMRAT-COP. Проте, в останні п'ять років, для підвищення точності оцінки тяжкості стану хворих на НП, додатково до вищезазначених шкал використовують визначення рівнів маркерів системного запалення, а саме, С-РП та ПКТ.

Незважаючи на велику кількість досліджень із цього напрямку, питанням оцінки тяжкості перебігу НП у вагітних присвячено дуже мало робіт.

У нашому дослідженні, критерієм розподілу хворих за тяжкістю перебігу НП була сума балів за шкалою SMRT-CO, яка є скороченою версією шкали SMRAT-COP.

Згідно з обраною нами шкалою, госпіталізації до ВІТ підлягають хворі із сумою балів три і більше. За цією ознакою, вагітних групи 1 було розділено на дві підгрупи (рис. 5.6.1).

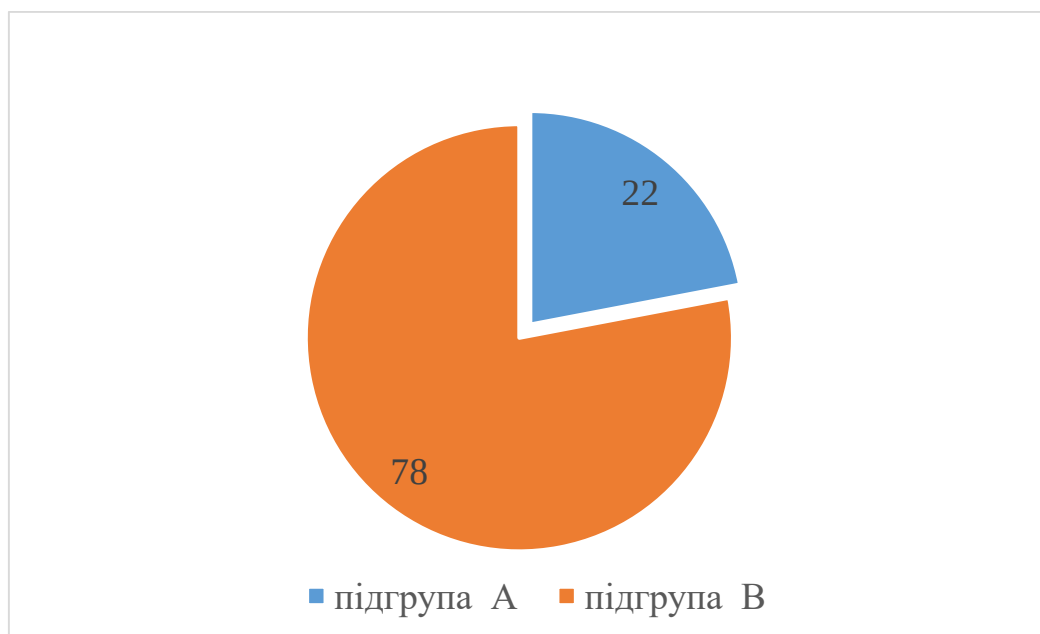


Рис. 5.6.1. Розподіл хворих групи 1 на підгрупи за шкалою SMRT- CO виражений у відсотках

- Підгрупа А (n=10; вік – $32 \pm 1,4$ роки; термін вагітності – $23 \pm 2,5$ тижнів) – вагітні що мали три і більше балів за шкалою SMRT-CO;
- Підгрупа В (n=35; вік – $27,5 \pm 1,5$ років; термін вагітності – $30 \pm 0,8$ тижнів) – вагітні що мали менше трьох балів за шкалою SMRT- CO.

Середній вік вагітних підгрупи А був достовірно більшим, ніж у підгрупі В ($p=0,04$). Але, з точки зору оцінки ступеню тяжкості НП за шкалою SMRT- CO, вагітні обох підгруп відносяться до категорії хворих молодого віку (до 50 років). Це дозволяє не розглядати цей показник як фактор ризику тяжкого перебігу захворювання.

Також, було виявлено неоднорідність підгруп за терміном вагітності. Отримані нами результати не співпадають із даними світової літератури,

згідно до яких, третій триместр є фактором ризику більш тяжкого перебігу НП у вагітних. За даними, отриманими нашому дослідженні, кількість хворих з терміном гестації 27 тижнів і більше переважала у підгрупі жінок з нетяжким перебігом захворювання ($p=0,02$) (рис. 5.6.2).

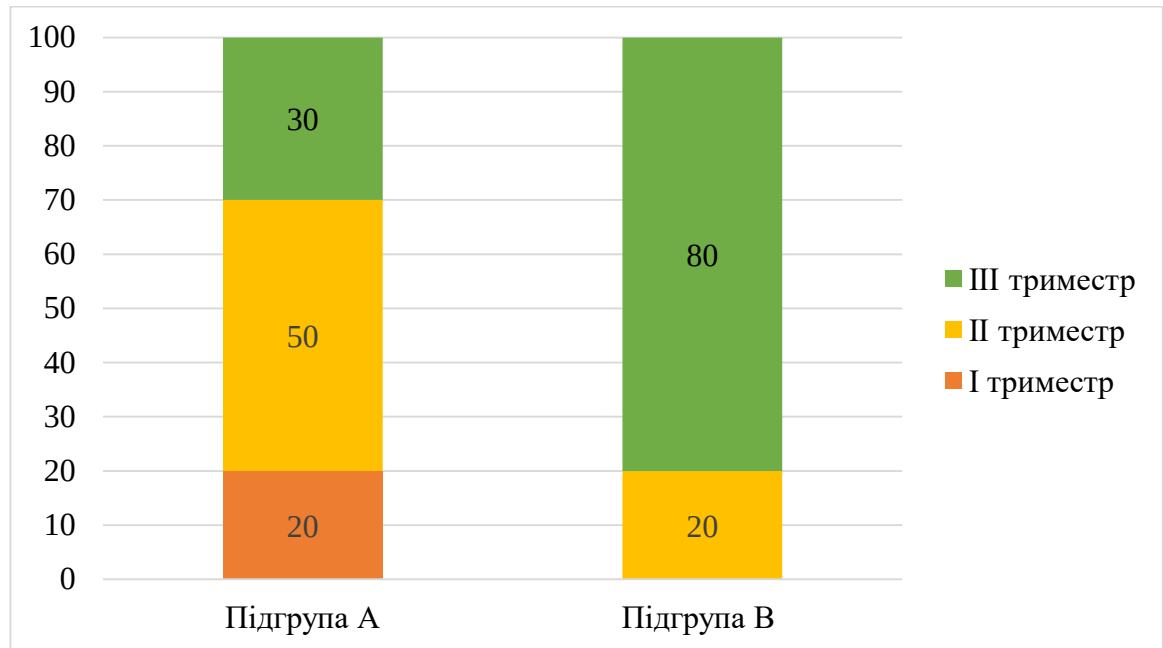


Рис. 5.6.2. Розподіл вагітних за триместрами у підгрупах А і В вираженим у відсотках

Однак, зважаючи на те, що термін вагітності не враховується у шкалі SMRT-CO, а також не впливає на рівень досліджуваних маркерів системного запалення (С-РП та ПКТ), виявлену неоднорідність у підгрупах за цим показником ми не вважали значущою для подальшого аналізу.

Для визначення динаміки досліджуваних маркерів на фоні призначеної терапії, порівняння виразності системного запалення у досліджуваних підгрупах проводили на візитах 1 і 2 (табл. 5.6.1).

Таблиця 5.6.1

Рівні маркерів системного запалення у досліджуваних підгрупах на візитах 1 і 2

Підгрупи	Візит 1		Візит 2	
	С-РП Ме [25 %-75 %] мг/л	ПКТ Ме [25 %-75 %] нг/мл	С-РП Ме [25 %-75 %] мг/л	ПКТ Ме [25 %-75 %] нг/мл
А	106 [43–132]	0,20 [0,17–0,3]	16,6 [9,5–22]	0,05 [0,05–0,1]
В	29 [15–48,5]	0,15 [0,11–0,20]	5,3 [5–8]	0,05 [0,01–0,08]
Достовірність різниці (р) за критерієм Мана-Уїтні	0,004	0,07	0,003	0,3

Таким чином, аналіз показників системного запалення на візиті 1 виявив, що рівень С- РП у хворих що мали 3 і більше балів за шкалою SMRT-CO, був достовірно вищий, ніж у тих, що згідно з цією шкалою, мали 2 бали і менше. У той час, як рівень ПКТ у підгрупі хворих із більш тяжким перебігом НП, мав тенденцію до збільшення відносно показників, рівня цього маркера у вагітних із нетяжким перебігом захворювання.

Враховуючи малий об'єм вибірки вагітних, які за шкалою SMRT-CO, мали бути госпіталізовані до ВІТ, можна зробити припущення, що за більшої кількості хворих, виявлена різниця за рівнем ПКТ між досліджуваними підгрупами буде мати більшу статистичну значущість.

На візиті 2 рівень С-РП у вагітних підгрупи А залишався достовірно вищим за такий у підгрупі В, тоді як рівень ПКТ – був співставний між хворими обох підгруп. Також, у хворих підгруп А і В, був проведений аналіз змін рівнів С-РП та ПКТ між візитами (рис 5.6.3, 5.6.4).

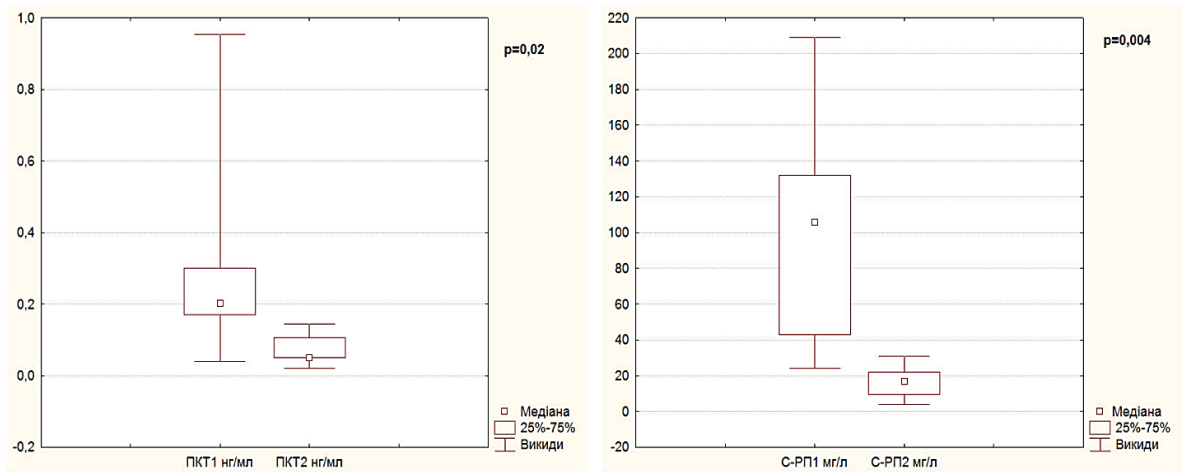


Рис. 5.6.3. Співставлення рівнів С-РП та ПКТ у підгрупі А між візитами, достовірність змін визначена за критерієм Вілкоксона

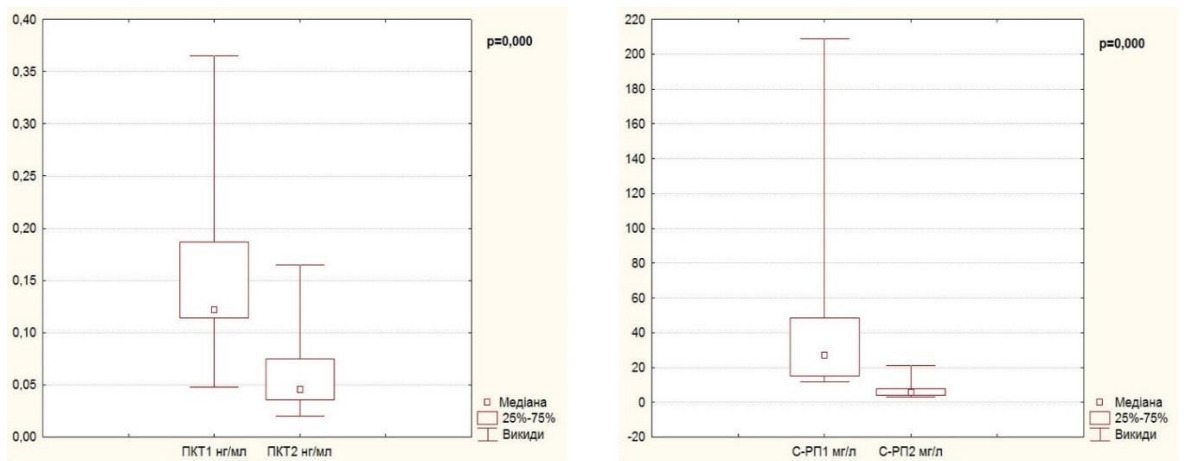


Рис. 5.6.4. Порівняння рівнів С-РП та ПКТ у підгрупі В між візитами, достовірність змін визначена за критерієм Вілкоксона

Враховуючи те, що рівні як С-РП так і ПКТ, у хворих підгрупи А є вищими, за такі у вагітних з нетяжким перебігом НП, для визначення ваги ознак, які використовують для оцінки ступеню тяжкості захворювання, було проведено факторний аналіз методом виділення головних компонент (рис. 5.6.5).

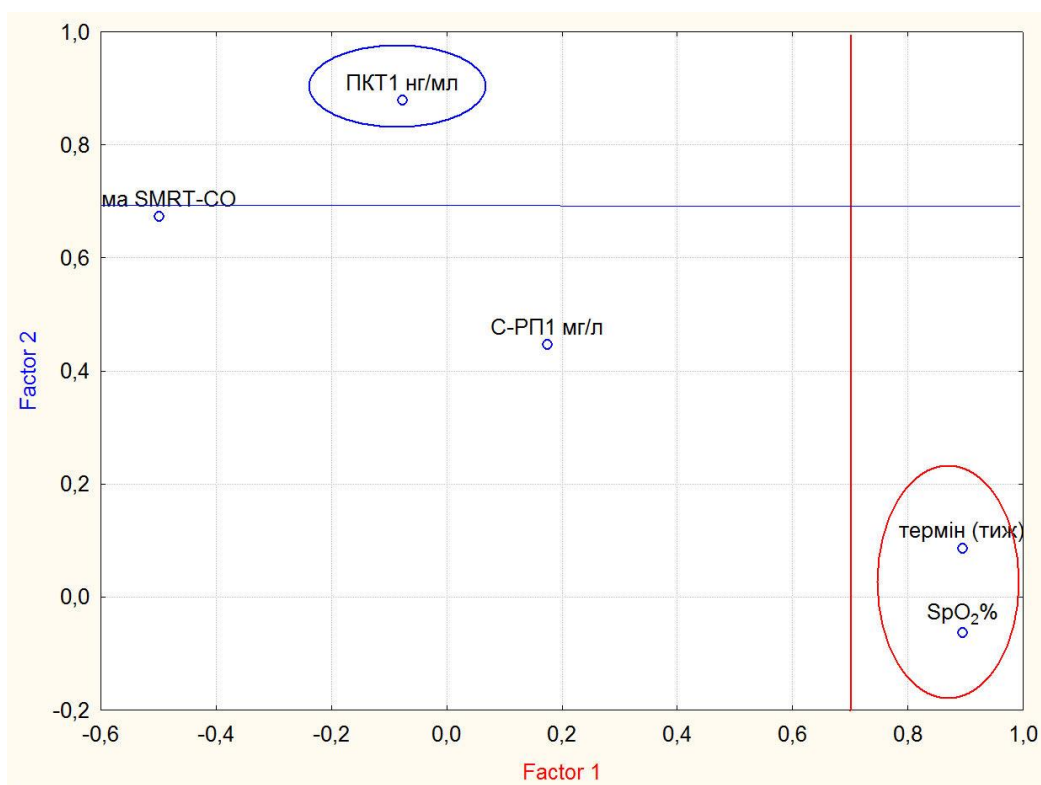


Рис. 5.6.5 Факторна вага деяких клінічних та лабораторних показників, визначених у хворих підгрупи А на візиті 1

Виходячи з даних, отриманих під час аналізу, можна зробити висновок про те, що найбільший вплив на систему, яка описує стан вагітної з НП, на момент госпіталізації, мають такі показники як рівень SpO_2 % ($|0,89|$), термін вагітності ($|0,89|$) та рівень ПКТ ($|0,88|$). Слід зазначити, що останній, виділений як окремий фактор.

На нашу думку, відсутність значущого факторного навантаження такого компонента, як сума балів за шкалою SMRT-CO, може бути пов'язана із тим, що у більшості хворих підгрупи А, на першому місці у клініці НП були прояви ДН. А саме, зниження SpO_2 % та підвищення ЧДР (рис. 5.6.6).

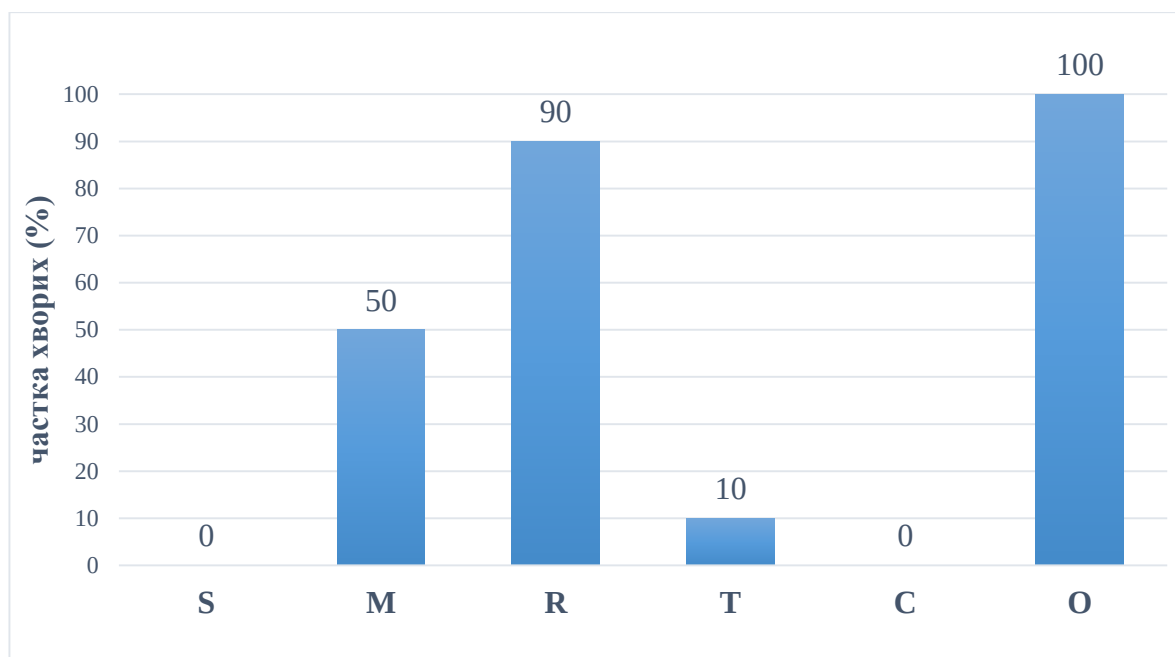


Рис. 5.6.6. Критерії ризику тяжкого перебігу НП, визначені у хворих підгрупи А за шкалою SMRT-CO, виражені у відсотках

Слід зазначити, що саме ці показники, у поєднанні із площею ураження легень, за даними рентгенографії, відповідальні за суму балів за SMRT-CO, визначену у хворих підгрупи А.

Наведені вище дані вказують на те, що вагітні, які за шкалою SMRT-CO відносились до групи високого ризику потреби у респіраторній підтримці та вазопресорах, мали більш високий рівень виразності системного запалення, ніж жінки із легшим перебігом НП.

У той же час, у хворих обох підгруп виявлені статистично достовірні зміни досліджуваних маркерів (С-РП та ПКТ), на тлі достатньої антибактеріальної терапії. Проте, у вагітних із більш тяжким перебігом НП рівень ПКТ знижується швидше ніж рівень С-РП.

Це дозволяє розглядати динаміку змін рівня ПКТ як додатковий критерій визначення тривалості лікування у вагітних що мають 3 і більше балів за шкалою SMRT-CO.

Серед досліджуваних маркерів системного запалення, найбільше факторне навантаження у оцінці тяжкості стану вагітних із НП має рівень

ПКТ. Це дозволяє розглядати можливість його використання як додаткового критерію оцінки тяжкості стану у цієї групи хворих.

Матеріали розділу викладені у наступних виданнях:

1. Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, Н. К. Кравченко Возможности использования прокальцитонина в диагностике и лечении инфекций нижних дыхательных путей у беременных // Український терапевтичний журнал. – №1 – 2015.
2. Pertseva T. O., Kireyeva T. V., Kravchenko N. K. CAP in pregnant: the connection between inflammatory biomarkers and efficacy of antibacterial treatment // The Pharma Innovation Journal 2015; 4(2): 04-06;
3. Перцева, Т. А. Пневмонии у беременных: особенности течения, диагностики и лечения: учебное пособие, гриф Рекомендовано МОЗ України / Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, В. В. Дмитриченко, Н. К. Кравченко. – 2013. – 86с;
4. Перцева, Т. О. Особливості перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у вагітних поза епідемією грипу А Н1N1 [Текст] / Т. О. Перцева, Т. В. Киреева, Н. К. Кравченко // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2015. – №3. – С. 436-442.
5. Перцева Т. О. Уровни воспалительных маркеров (лейкоциты, С-РБ, прокальцитонин) у беременных с острым бронхитом / Т. О. Перцева, Т. В. Киреева, Н. К. Кравченко // Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції, 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 130–132;
6. Kravchenko N. Could procalcitonin (PCT) be a marker of effectiveness of antibiotic treatment (ABT) in pregnant with not severe community-acquired pneumonia (CAP)? / N. Kravchenko, T. Pertseva, T. Kyreeva // European respiratory society: Materials of annual congress, 26–30 September, 2015. – Amsterdam, 2015. – PA 708.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів (НІНДШ) у вагітних і, насамперед, негоспітальна пневмонія (НП) – розповсюджена і важлива клінічна проблема, з якою стикаються лікарі в усьому світі [42, 45, 123, 135, 169].

Поширеність негоспітальних НІНДШ у жінок дітородного віку становить 64 на 1000 осіб, з них 1,5 % складає негоспітальна пневмонія [169]. Остання, проміж усіх НІНДШ, має найбільше медико-соціальне значення через те, що її розвиток під час вагітності суттєво підвищує ризик ускладнень з боку матері і плоду, супроводжується частими помилками в діагностиці та терапії і суттєво впливає на показники як малюкової, так і материнської летальності [2, 12, 23, 30, 31, 46, 103, 106, 114, 152, 174].

Починаючи з 2009 року, суттєво збільшилась кількість публікацій присвячених питанням перебігу НП у вагітних. Однак, більшість з них стосувались розвитку вірусної або вірусно-бактеріальної пневмонії під час епідемії вірусу грипу А H₁N₁ та особливостей застосування протівірусних препаратів у цієї групи хворих [55, 86]. У той час як питанням діагностики та лікування НП у вагітних у період поза епідемією грипу приділяється не достатньо уваги, не зважаючи на зростаючу роль захворювань органів дихання у структурі екстрагенітальної (неакушерської) патології (ЕГП) вагітності.

Серед публікацій, присвячених діагностиці та лікуванню НІНДШ і особливо НП, нашу увагу привернули роботи у яких вивчали можливість використання визначення рівнів та динаміки маркерів системного запалення, а саме ПКТ та С-РП у якості додаткових критеріїв для визначення необхідності ініціації та припинення лікування антибіотиками.

Розвиток цього дослідницького напрямку є дуже важливим, особливо для такої категорії хворих як вагітні тому, що жоден антибіотик не відноситься до категорії «А» за класифікацією FDA, тобто не є абсолютно

безпечним для застосування в гестаційному періоді, тоді як за частотою призначень, особливо з приводу НІНДШ, ця група препаратів є найпоширенішою [27, 97, 107, 119, 146, 147]

Судячи з літературних даних, на сьогоднішній день немає єдиної думки щодо переваги використання одного із маркерів запалення над іншим у вирішенні питань призначення або припинення лікування антибіотиками. Наприклад, С-РП має більшу, у порівнянні з ПКТ, доказову базу щодо використання у амбулаторній практиці. Слід зауважити, що дані щодо його порогових рівнів, які можуть бути використані у хворих на НІ як з діагностичною метою, так і для регуляції тривалості лікування АБ суттєво різняться між собою, у залежності від дизайну проведених досліджень [100, 120, 121, 127, 134, 144, 154, 157, 158].

Що стосується вивчення рівнів С-РП у вагітних, то цей маркер досліджували лише у роботах присвячених визначенню ризику передчасних пологів або невиношування, а також оцінці виразності системного запалення при гестаційному цукровому діабеті і метаболічному синдромі [90, 113, 141].

У свою чергу ПКТ має найбільшу доказову базу щодо застосування визначення його рівня у хворих з НІНДШ різного ступеня тяжкості. Доведено, що використання алгоритмів ініціації та відміни антибактеріальної терапії, які базуються на визначенні рівнів ПКТ, достовірно знижує частоту призначення і тривалість антибактеріальної терапії, у порівнянні з клінічними критеріями достатності лікування [156–168]. Слід зауважити, що у всіх широкомасштабних дослідженнях з вивчення ролі визначення рівня цього маркеру при лікуванні НІНДШ вагітність була критерієм виключення [163, 166]. Під час літературного пошуку нам вдалось знайти лише кілька посилань на дослідження, що вивчали рівень ПКТ протягом вагітності але тільки у публікаціях, присвячених питанням діагностики преєклампсії та лікуванню інфекцій сечостатевої системи [58, 125]. Нами було знайдено лише одну роботу,

присвячену вивченню рівня ПКТ на різних триместрах неускладненої вагітності. Автори показали, що рівень цього маркера, не залежно від терміну гестації, є нижчим за 0,25 нг/мл, тобто за нижнє порогове значення яке використовують при вирішенні питання про призначення антибіотиків у хворих загальної популяції. Однак, порівняння із групою співставних за віком здорових жінок у цій роботі проведено не було [162].

Наведені вище дані підкреслюють, що ведення НІНДШ у вагітних є складною задачею через те, що лікар повинен враховувати не тільки вплив НІНДШ на перебіг вагітності, а й вагітності – на перебіг НІНДШ. Це обумовлено низкою структурних та функціональних змін як дихальної так і інших систем які, в свою чергу, впливають на клінічний перебіг захворювання та підходи його лікування [117, 135, 169, 178, 188]. Також, залишаються не вирішеними питання можливості застосування визначення рівнів маркерів системного запалення (ПКТ та С-РП) для підвищення рівня реалізації принципів раціональної антибактеріальної терапії НІНДШ у вагітних.

Слід зауважити, що, крім фізіологічних змін системи дихання, існує ряд факторів ризику більш тяжкого перебігу НП у вагітних. Найбільше значення мають наявність хронічної патології органів дихання, на сам перед БА, а також, вплив чинника куріння.

Найбільшу увагу привертає саме БА, як найпоширеніше хронічне захворювання дихальної системи, яке ускладнює перебіг вагітності. Крім того, БА має тенденцію до непередбаченого перебігу у гестаційний період, та може супроводжуватись погіршенням контролю захворювання, що найменше, у третини жінок. Найбільше значення під час вагітності набувають саме інфекційні загострення астми через фізіологічнообумовлену у цей період підвищену сприйнятливність жінок до вірусних інфекцій. Слід зауважити, що саме розвиток ГРІ, є однією з найпоширеніших причин загострення БА і серед хворих загальної популяції.

Крім цього, вагітність сама по собі розглядається як фактор ризику загострення БА. Це обумовлено не тільки фізіологічними змінами дихальної системи, а й низкою інших чинників. Наприклад, серед майбутніх матерів, які отримують базисну терапію астми, поширена думка про можливий негативний вплив ІГКС на плід, що, за даними різних досліджень, суттєво впливає на прихильність до лікування, а відтак і на контроль захворювання.

Саме тому, метою нашого дослідження було удосконалення підходів до діагностики та лікування негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів у вагітних з урахуванням особливостей їх клінічного перебігу та рівнів маркерів системного запалення.

У зв'язку з цим, перший етап роботи був присвячений вивченню особливостей змін дихальної системи та виявленню факторів, що негативно на неї впливають, як при нормальному так і при ускладненому перебігу вагітності.

На сам перед, для визначення можливості використання нормативних значень показників спірографії у оцінці функції зовнішнього дихання у вагітних з хронічною патологією органів дихання, перш за все з БА, було проведено визначення показників ФЗД (ОФВ₁, ЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ) у 100 вагітних (вік ($M \pm m$) – $27 \pm 0,8$ років, термін вагітності ($M \pm m$) – $32,0 \pm 0,7$ тижнів), які перебували у акушерському відділенні та відділенні патології вагітних у період проведення даного етапу роботи (лютий 2013 – квітень 2013 рр.).

Для визначення наявності респіраторних симптомів у вагітних було проведено ретельний збір анамнезу у якому основну увагу приділяли виявленню скарг збоку дихальної системи на момент обстеження та у анамнезі (кашель, кашель з мокротинням, задишка, епізоди свистячого дихання), обтяженого сімейного та алергологічного анамнезу та чиннику активного і пасивного куріння.

Крім оцінки анамнестичних даних, усім жінкам, включеним у дослідження, було проведено визначення показників ФЗД, методом комп'ютерної спірографії з фіксацією петлі «потік-об'єм».

Беручи до уваги дані літератури, що вказують на зростання частки хвороб органів дихання у структурі захворюваності вагітних, ми провели аналіз нозологічної структури ЕГП серед обстежених жінок. Він показав, що близько третини вагітних мали захворювання дихальної системи, серед яких переважала БА (50 %). У той же час, у двох жінок захворювання дихальної системи було діагностовано вперше, саме під час вагітності. Таким чином, даний етап дослідження підтвердив актуальність удосконалення підходів до ведення патології органів дихання у гестаційний період.

Враховуючи високий рівень поширеності вживання тютюнових виробів серед населення України, під час опитування вагітних особливу увагу приділяли виявленню чинника активного та пасивного куріння. Нами було виявлено високий рівень поширеності цієї звички у здорових вагітних, вагітних з акушерською та екстрагенітальною патологією і, що особливо важливо, серед жінок з захворюваннями дихальної системи.

Невтішним є і те, що серед жінок які покинули курити під час вагітності, майже дві третини (70,8 %) всео дно підпадали під вплив тютюнового диму через поширеність цієї звички у родинах.

Аналіз результатів дослідження ФЗД показав, що менш ніж у третини вагітних (17,7 %), які не мали супутніх захворювань дихальної системи, було виявлено помірне зниження показників ФЗД за змішаним типом з переважанням рестрикції ($ОФВ_1$ $65,0 \pm 0,9$ % належної величини, $ФЖЄЛ$ $66,0 \pm 0,8$ % належної величини, $ОФВ_1/ФЖЄЛ > 0,7$). Це може бути пов'язано з терміном вагітності (29,5 тижнів). Важливо підкреслити, що не було виявлено зв'язку між змінами показників ФЗД та наявністю екстрагенітальної патології.

Таким чином, перший етап дослідження показав, що спірографія може бути використана для визначення порушень ФЗД навіть у жінок з екстрагенітальною патологією.

Другий етап роботи був присвячений вивченню особливостей перебігу НІНДШ у вагітних. Відповідно до сформульованої мети робота на цьому етапі проводилась у двох напрямках – діагностичному та лікувальному.

Зважаючи на те, що НІНДШ, за класифікацією МКХ 10 належать до групи гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) і мають багато схожих клінічних проявів з іншими ураженнями респіраторного тракту з цієї групи, діагностичний напрям роботи включав у себе проведення диференціальної діагностики серед 112 вагітних, що звернулись за медичною допомогою з симптомами ГРІ різного ступеня виразності.

За результатами проведеного диференціально-діагностичного пошуку із дослідження було виключено 20 осіб яким встановили діагноз ІВДШ.

Подальший діагностичний пошук, дозволив виділити наступні когорти хворих: вагітні з НІНДШ (НП, гострий бронхіт; $n=55$) та вагітні з загостренням хронічних захворювань дихальних шляхів (БА та інші хронічні захворювання дихальної системи; $n=37$).

Хоча остання когорта хворих, за класифікацією, не відноситься до ГРІ, вивчення особливостей перебігу цієї групи захворювань на тлі вагітності є важливим з точки зору диференціальної діагностики НІНДШ.

Серед осіб з хронічними захворюваннями дихальної системи переважали жінки з загостренням БА ($n=25$; 67,5 %) (вік – $29,0 \pm 1,0$ року, термін вагітності – $26,0 \pm 1,7$ тижня). Усім вагітним, включеним у дослідження, проводили ретельний збір анамнезу, посистемне фізикальне обстеження та дослідження ФЗД методом фіксації петлі «потік-об'єм». Ступінь зворотності бронхіальної обструкції оцінювали після інгалювання 400 мкг короткодійного β_2 -агоніста (сальбутамол).

За ступенем тяжкості загострення вагітні були розподілені на три підгрупи: підгрупа 1 – вагітні з легким загостренням ($n=8$; 32 %), підгрупа 2 – вагітні з загостренням середньої тяжкості, ($n=11$, (44 %) і підгрупа 3 – вагітні з тяжким загостренням БА, які потребували госпіталізації до ВІТ ($n=6$; 24 %).

Попри літературні дані про більшу поширеність загострень БА на третьому триместрі вагітності, при співставленні за цим показником між підгрупами не було виявлено достовірної різниці. Проте, слід зазначити, що кількість жінок із терміном вагітності до 18 тижнів загалом по вибірці була найменшою ($n=2$; 8 %), тоді як частки жінок, що перебували на другому та третьому триместрі були співставні. Тобто у нашому дослідженні кількість загострень БА суттєво збільшувалася після 18 тижнів вагітності, проте не зростала на тлі подальшого її розвитку.

Серед факторів які, за даними літератури, підвищують ризик загострення БА у вагітних у нашому дослідженні найбільше значення мав розвиток ГРІ, тоді як вплив зниження прихильності до базисної терапії мав менше значення. Також, було виявлено, що серед вагітних госпіталізованих у зв'язку із загостренням БА переважали жінки що мали більш тяжкий перебіг цього захворювання до вагітності (82 %).

Необхідно підкресли, що серед 25 вагітних, включених у дослідження 24 % склали жінки із вперше встановленим діагнозом БА. Більшість із них, була госпіталізована до ВІТ у зв'язку із ДН, на тлі інфекційного загострення астми.

Крім БА, яка досить часто зустрічається у вагітних, існує ряд менш поширених захворювань дихальної системи, перебіг яких може погіршуватись у гестаційному періоді. До них відносяться вроджені вади розвитку легень та генетично обумовлені захворювання (муковісцидоз (МВ)). Необхідність включення цієї категорії хворих до диференціально-діагностичного пошуку при ГРІ обумовлена високим ризиком декомпенсації перебігу основного захворювання під час вагітності у

наслідок структурних та функціональних фізіологічних змін, які можуть призвести до появи ДН. У той же час, слід зазначити, що цей напрям досліджень є перспективним, у зв'язку з тим, що завдяки досягненням сучасної медицини, кількість жінок які вагітніють на тлі вроджених вад розвитку легень та МВ продовжує зростати [6, 73].

Наше дослідження показало, що наявність в анамнезі хірургічного лікування вроджених вад розвитку легень не завжди призводить до порушення ФЗД. Це може бути пов'язано з молодим віком хворих та компенсаторними можливостями легень. Так, серед шести вагітних із даною патологією, зниження показників ФЗД за рестриктивним типом спостерігалось лише у двох осіб (33 %). При цьому, характер та ступінь змін дихальних об'ємів залишався незмінним протягом усієї вагітності.

Більш важливими, з точки зору диференціальної діагностики НІНДШ, є випадки МВ, як хвороби що супроводжується високим ризиком колонізації дихальних шляхів респіраторними патогенами.

На жаль, серед п'яти жінок, що завагітніли на тлі МВ протягом усього гестаційного періоду спостерігалась лише одна. Не зважаючи на те, що, спираючись на таку кількість спостережень, не можна зробити статистично обґрунтованих висновків, отриманий нами клінічний досвід ведення МВ на тлі вагітності може бути використаний у подальшому дослідженні цього питання.

Після завершення диференціальної діагностики для визначення особливостей клінічного перебігу НІНДШ у вагітних, було оглянуто 55 жінок, госпіталізованих із попереднім діагнозом НП.

У залежності від встановленого діагнозу вони були розподілені на дві групи: група 1 – вагітні з НП ($n=45$; вік – $28,4 \pm 1,0$ рік, термін вагітності – $28,5 \pm 0,9$ тижня) та група 2 – вагітні з ГБ ($n=10$; вік – $27,0 \pm 1,4$ року, термін вагітності – $29,6 \pm 1,0$ тижня).

Оцінку виразності клінічних симптомів та контроль лабораторних показників у хворих груп 1 і 2 проводили у 1-3 добу від госпіталізації (візит 1) та на 5-7 добу лікування (візит 2).

Крім того, для об'єктивізації оцінки рівнів маркерів запалення у хворих груп 1 і 2, до даного етапу дослідження було додатково залучено наступні групи: група порівняння ($n=15$; вік – $31,1 \pm 2,2$ року; термін вагітності – $31,6 \pm 1,4$ тижня) – жінки із неускладненим перебігом вагітності та група контролю ($n=10$; вік – $28,4 \pm 1,1$ року) – невагітні жінки без клінічно-значущої супутньої патології. Вагітні груп 1, 2 та групи порівняння були співставні за віком та терміном гестації. Жінки групи контролю не мали статистичних відмінностей за віком.

Особливу увагу на візиті 1 приділяли виявленню клінічних проявів НП під час вагітності. Це обумовлено тим, що літературні дані, щодо виразності характерних для цього захворювання симптомів (кашель, лихоманка, задишка та інші), різняться у залежності від проведених досліджень. Саме тому, у першу чергу, проводили оцінку наявності окремих клінічних та лабораторних ознак, що використовуються для встановлення діагнозу НП, а також їх сукупності.

Таким чином, було виявлено, що, по-перше, гострий початок захворювання із лихоманкою був характерний для більшості (82 %) жінок групи 1, у решти (18 %), при зборі анамнезу, виявлено, що хвороба починалась поступово з симптомів гострого респіраторного захворювання, а, по-друге, продуктивний кашель спостерігався лише у третини вагітних. До того ж, лише у п'яти осіб після первинної мікроскопії зразки мокротиння були визнані придатними для подальшого дослідження. Тому не вдалося отримати достовірних даних, щодо спектру збудників НП у досліджуваній групі.

Що стосується одного з головних діагностичних критеріїв НП, а саме рентгенологічного підтвердження інфільтративних змін легеневої тканини, то вони були наявні у переважної більшості (78 %) вагітних

групи 1. Проте, незважаючи на аргументацію лікарів, мали місце чотири випадки повної відмови від проведення дослідження та шість – від знімку у боковій проекції. Таким чином, відповідно до діючого Наказу № 128, у цих вагітних діагноз НП бу визнаний «невизначеним», проте за сукупністю інших діагностичних критеріїв, лікування було призначено відповідно до діагнозу НП.

Усе вищевикладене підкреслює ще один аспект діагностики НП, що відрізняє вагітних від хворих загальної популяції. Тому, що серед останніх, складнощі з боку рентгенологічного підтвердження діагнозу пов'язані з необхідністю диференціальної діагностики із супутніми, наприклад серцево-судинними, захворюваннями або випадками рентген-негативної НП. Тоді як у вагітних залишається актуальною проблема відмови жінок від небезпечного, на їх думку, дослідження, що додатково ускладнює діагностику НП у цієї групи хворих.

Слід зауважити, що серед лабораторних критеріїв діагнозу НП найчастіше виявляли саме підвищення рівня лейкоцитів (69 %), тоді як зсув лейкоцитарної формули вліво зустрічався лише у 22,2 % випадків.

Окрім загально-клінічної оцінки стану хворих на візиті 1 також проводили визначення виразності системного запалення, з урахуванням рівнів Лц, С-РП та ПКТ. Проте, враховуючи літературні дані, що вказують на можливість підвищення рівнів маркерів системного запалення при фізіологічній вагітності, спочатку було проведено співставлення рівнів цих показників із даними групи порівняння та групи контролю.

Для визначення наявності впливу неускладненої вагітності на показники системного запалення було проведено співставлення рівнів Лц, С-РП та ПКТ між жінками групи порівняння та групи контролю. Воно виявило, що рівні цих маркерів достовірно вищі у вагітних жінок, проте рівні С-РП та ПКТ, на відміну від Лц, не перевищують референтних меж встановлених лабораторією.

Подальше співставлення рівнів досліджуваних маркерів між групою 1 та групою порівняння виявило що у вігітних з НП на візиті 1 показники С-РП та ПКТ були достовірно вищі ніж у жінок з неускладненим перебігом вагітності ($p_{\text{ПКТ1-к}}=0,000$, $p_{\text{С-РП1-к}}=0,000$), на відміну від рівня лейкоцитів, за яким між групами не виявлено статистично достовірної різниці ($p_{\text{Лц1-к}}=0,12$).

Враховуючи отримані результати, за таким же принципом було проведено співставлення рівнів досліджуваних маркерів між групою 2 (візит 1) та групою порівняння. Було виявлено, що вагітні з гострим бронхітом мали вищий, ніж здорові жінки рівень С-РП, та значно нижчий – ПКТ, на тлі відсутності різниці за рівнем Лц ($p_{\text{Лц2-с}}=0,26$).

Виявлені зміни рівня ПКТ можуть бути підтвердженням вірусної етіології захворювання у групі 2. На користь цього свідчать дані, про негативний вплив на секрецію ПКТ інтерферону-гамма, який виробляється у відповідь на вірусну інфекцію [103, 104, 105, 107].

Таким чином, спираючись на отримані дані, можна зробити припущення про те, що серед досліджуваних лабораторних маркерів саме С-РП та ПКТ, на відміну від рівня лейкоцитів, більш точно вказують на наявність системної запальної відповіді у вагітних із НП. Слід зауважити, що дані, щодо підвищення рівнів лейкоцитів, при неускладненому перебігу вагітності, зустрічаються у літературі досить часто. Проте, при встановленні діагнозу НП, у цієї категорії хворих, продовжують використовувати межу у $10 \cdot 10^9/\text{л}$.

Саме тому нами було проведено мультифакторний аналіз методом визначення головних компонент для сукупності показників, що використовують у клінічній практиці для встановлення діагнозу НП. Замість рівня Лц, у першому випадку, використовували рівні С-РП визначені у хворих групи 1 на візиті 1, а у другому – показники ПКТ у тих самих хворих. При цьому, достовірно впливовими на систему вважалися

компоненти, факторне навантаження яких складало більше за 0,7 за модулем.

Проведений аналіз показав, що, не залежно від включеного у аналіз маркера системного запалення, вагомий вплив на систему мали такі компоненти як наявність рентгенологічних змін та фізикальних ознак ($|0,73|$ та $|0,72|$). Також було визначено дещо більший рівень факторного навантаження для ПКТ у порівнянні з С-РП ($|0,81|$ та $|0,76|$ відповідно). Таким чином, нами була показана можливість використання визначення як рівня С-РП, так і ПКТ, у якості альтернативи рівню лейкоцитів, для виявлення та оцінки виразності реакції системного запалення у вагітних з НП.

Для визначення можливості використання змін рівнів С-РП та ПКТ для контролю ефективності антибактеріальної терапії у вагітних з НП було вивчено їх динаміку на тлі достатньої антибактеріальної терапії. Для цього порівнювали значення досліджуваних маркерів у хворих групи 1 визначені на візитах 1 і 2.

Аналіз динаміки досліджуваних маркерів виявив статистично достовірне зниження як рівня С-РП так і ПКТ, що співпадає зі світовими літературними даними ($p_{C-PP1-2}=0,000$; $p_{PKT1-2}=0,000$). Проте, при співставленні значень досліджуваних маркерів між групою 1 на візиті 2 та групою порівняння, достовірної різниці за рівнем ПКТ виявило не було, у той час як рівень С-РП у жінок з НП, був достовірно вищим за показники здорових вагітних ($p_{C-PP2-П}=0,000$). Таким чином можна зробити припущення про більшу специфічність ПКТ, щодо елімінації бактеріального збудника на тлі призначення АБ. Отримані дані свідчать про те, що зміни рівня ПКТ можуть бути використано, як додатковий критерій, що допоможе у вирішенні питання про тривалість антибактеріальної терапії.

Для раціонального призначення антибактеріальної терапії, крім правильно встановленого діагнозу, необхідно провести оцінку ступеня

тяжкості перебігу НП. Це обумовлено тим, що тип та спосіб введення антибактеріального препарату залежать від очікуваного спектру збудників, який різниться у залежності від тяжкості перебігу захворювання.

На сьогоднішній день, крім використання діагностичних та прогностичних шкал (CURB-65, PORT (PSI) та SMRAT- COP), у оцінці стану хворих на НП використовують визначення виразності системного запалення, переважно, за допомогою визначення рівнів ПКТ та С-РП [155–161].

Таким чином, з метою встановлення ролі визначення рівнів досліджуваних маркерів у оцінці тяжкості стану вагітних з НП, було проведено розподіл хворих групи 1 на дві підгрупи, у залежності від кількості балів за шкалою SMRT-CO. Цю шкалу було обрано через те, що вона не враховує такі показники як вік і стать, а також є простою у використанні при первинному контакті з хворим. До того ж існують літературні дані, що свідчать про її більшу діагностичну точність у вирішенні питання про місце госпіталізації хворих, що особливо важливо для вагітних з НП [39, 56, 91, 185].

За результатами проведеного розподілу було сформовано дві підгрупи: підгрупа А (n=10; вік – $32 \pm 1,4$ роки; термін вагітності – $23,0 \pm 2,5$ тижнів) – вагітні що мали три і більше балів за SMRT-CO та підгрупа В (n=35; вік – $27,5 \pm 1,5$ років; термін вагітності – $30,0 \pm 0,8$ тижнів) – вагітні що мали менше трьох балів за шкалою SMRT-CO.

Співставлення рівнів С-РП та ПКТ у досліджуваних підгрупах, проведене на візитах 1 і 2, виявило, що рівень С-РП у вагітних з більш тяжким перебігом НП був достовірно вищий, ніж у жінок із менш тяжким перебігом НП. Водночас, рівень ПКТ у підгрупі хворих із більш тяжким перебігом НП, мав тенденцію до збільшення відносно значень рівня цього маркера у вагітних із нетяжким перебігом захворювання.

На тлі призначеного лікування, рівень С-РП у підгрупі вагітних з більш тяжким перебігом НП залишався достовірно вищим за такий у підгрупі нетяжких хворих, тоді як рівень ПКТ – був співставний між хворими обох підгруп. Отримані дані можуть свідчити про вищу виразність неспецифічної запальної реакції у хворих з більш тяжким перебігом НП, навіть за умов клінічного поліпшення та зниження рівня маркеру бактеріального запалення ПКТ. Такі результати співпадають із даними світової літератури, згідно з якими саме динаміка рівня ПКТ найточніше відображає відповідь хворих на призначену антибактеріальну терапію [164, 166, 167, 168, 173, 183].

Враховуючи те, що рівні як С-РП так і ПКТ у вагітних з більш тяжким перебігом НП є вищими за такі у вагітних із нетяжким перебігом НП, для визначення значущості факторів, що використовують для оцінки тяжкості захворювання, було проведено мультифакторний аналіз методом виділення головних компонент.

Таким чином, було виявлено, що найбільший вплив на систему яка описує стан вагітної з НП, на момент госпіталізації, мають такі компоненти як рівень SpO_2 % ($[0,89]$), термін вагітності ($[0,89]$) та рівень ПКТ ($[0,88]$).

Отримані дані можуть свідчити на користь можливості використання визначення рівня ПКТ як додаткового критерію при визначенні ступеню тяжкості перебігу НП у вагітних.

За результатами усіх описаних вище етапів дослідження нами було підкреслено високу поширеність таких факторів ризику розвитку тяжкого перебігу НП у вагітних як наявність хронічних захворювань дихальної системи, особливо БА, та чинника куріння. А також, показано можливість використання комп'ютерної спірометрії для оцінки ФЗД, під час вагітності, як у здорових вагітних, так і у жінок із супутньою акушерською та екстрагенітальною патологією.

На етапі дослідження, присвяченому вивченню НІНДШ, було виявлено фактори, що ускладнюють діагностику НП у вагітних, а саме:

наявність випадків відмови від проведення рентгенологічного обстеження, низький рівень етіологічної діагностики НП, обумовлений відсутністю продуктивного кашлю у більшості хворих та, що особливо важливо, неможливість використання визначеного чинним Наказом рівня лейкоцитів як критерія діагностики НП у такої категорії хворих як вагітні.

Водночас, у якості альтернативи визначенню рівня лейкоцитів, було показано можливість використання визначення рівнів маркерів системного запалення, а саме С-РП та ПКТ як для діагностики НП так і для оцінки відповіді на призначене лікування, додатково до клінічних критеріїв.

Також, було показано перевагу використання визначення рівня ПКТ у поєднанні з рівнем SpO_2 % та з урахуванням терміну вагітності для оцінки ступеню тяжкості стану жінок з НП. До того ж динамічні зміни рівнів цього маркеру на тлі призначення АБ більш точно, на відміну від С-РП, відображають відповідь на лікування. Це дозволяє розглядати можливість його використання як додаткового критерію регуляції тривалості антибактеріальної терапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування вирішення актуальної задачі пульмонології – удосконалення підходів до діагностики та лікування негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів у вагітних з урахуванням особливостей їх клінічного перебігу та рівнів маркерів системного запалення.

1. Фізіологічні зміни дихальної системи під час вагітності у більшості здорових вагітних (83,0 %) не призводять до зниження основних показників функції зовнішнього дихання (ОФВ₁, ЖЄЛ та ОФВ₁/ФЖЄЛ), тоді як у вагітних з хворобами органів дихання ступінь її порушення відповідає тяжкості основного захворювання.
2. Перебіг бронхіальної астми у вагітних супроводжується розвитком загострення різного ступеня тяжкості у $71,4 \pm 7,6$ % випадків, переважно у термін, що перевищує 18 тижнів. Більшість випадків загострення (68,0 %) потребують госпіталізації до стаціонару (44,0 %) або відділення інтенсивної терапії (24,0 %) та пов'язані з наявністю клінічних проявів гострої респіраторної інфекції.
3. Серед вагітних з інфекційним загостренням астми, незалежно від ступеня тяжкості її перебігу, відсутня достовірна різниця між рівнями прихильності до базисної терапії до та під час вагітності.
4. В клінічній картині негоспітальної пневмонії у вагітних домінують прояви синдрому інтоксикації та скарги на задишку, які мають місце у 100 % хворих, в той же час, зниження сатурації крові киснем мають менше третини (22,0 %) пацієнтів.
5. При нормальному перебігу вагітності показники системного запалення як рутинні (лейкоцити, С-реактивний протеїн), так і специфічні (прокальцитонін), вищі за такі у невагітних жінок, проте, лише рівень лейкоцитів перевищує референтні значення.

6. У вагітних, хворих на негоспітальну пневмонію, в якості альтернативи визначенню рівня лейкоцитів крові для оцінки виразності запальної відповіді, можна розглядати визначення рівнів як С-реактивного протеїну, так і прокальцитоніну. Проте, перевагу має використання прокальцитоніну, як маркера, що є більш специфічним щодо бактеріального запалення.
7. Сполучення рівня прокальцитоніну (0,20 нг/мл і вище) з визначенням сатурації крові киснем та урахуванням терміну вагітності, може бути використане як додатковий критерій оцінки тяжкості стану вагітних з негоспітальною пневмонією.
8. Рівень ПКТ у вагітних з НП у 4 рази вищий, а при гострому бронхіті у 2 рази нижчий порівняно з показником здорових вагітних, що дозволяє використовувати визначення цього маркера для диференційованого підходу до емпіричної антимікробної терапії НІНДШ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При підозрі на невстановлені до вагітності хвороби органів дихання або для оцінки перебігу хронічної патології дихальної системи, використання спірометрії є доцільним та інформативним.
2. При спостереженні вагітних хворих на бронхіальну астму, особливо у другому та третьому триместрі, необхідно приділяти увагу профілактиці гострих респіраторних інфекцій як одного з основних факторів ризику загострень, що можуть бути модифіковані.
3. При діагностиці негоспітальної пневмонії на первинному етапі надання медичної допомоги, для визначення виразності реакції системного запалення, доцільно використовувати рівень С-реактивного протеїну (вищий за 32 мг/л), як більш доступний, проте менш специфічний метод. Тоді як у стаціонарах та у складних для діагностики випадках може бути використаний більш точний метод – визначення рівня прокальцитоніну.
4. На етапі контролю відповіді на лікування та при вирішенні питання про припинення антибактеріальної терапії доцільно використовувати зниження рівня прокальцитоніну на 25 % і більше, як додатковий критерій регуляції тривалості антибактеріальної терапії негоспітальної пневмонії у вагітних.

ДОДАТКИ

Додаток 1

Шкала SMART-COP та її інтерпретація SMRT-CO

(P. G. P.Charles і співавт, 2008)

А. Параметри

	Значення показника	Бали
S	Систолічний тиск < 90 мм. рт. ст.	2
M	Мультилобарна інфільтрація на рентгенограмі ОГК	1
A	Вміст альбуміну в плазмі крові < 3,5 г/дл*	1
R	Частота дихання > 25/хв. у віці < 50 років та > 30/хв. у віці > 50 років	1
T	Частота серцевих скорочень > 125/хв	1
C	Порушення свідомості	1
O	Оксигенація: PaO ₂ * < 70 мм рт. ст. чи SpO ₂ < 94% чи PaO ₂ /FiO ₂ < 333 у віці < 50 років PaO ₂ * < 60 мм рт. ст. чи SpO ₂ < 90% чи PaO ₂ /FiO ₂ < 250 у віці > 50 років	2
P	pH* артеріальної крові < 7,35	2
Загальна кількість балів		

П р и м і т к а : * не оцінюються в шкалі SMRT-CO

Б. Інтерпретація SMART-COP

Бали	Потреба у респіраторній підтримці та вазопресорах
0-2	Низький ризик
3-4	Середній ризик (1 з 8)
5-6	Високий ризик (1 з 3)
>7	Дуже високий ризик (2 з 3)

В. Інтерпретація SMRT-CO

Бали	Потреба у респіраторній підтримці та вазопресорах
0	Дуже низький ризик
1	Низький ризик (1 з 20)
2	Середній ризик (1 з 10)
3	Високий ризик (1 з 6)
>4	Високий ризик (1 з 3)

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аверьянов, А. В. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии тяжелого течения [Текст] / А. В. Аверьянов // Участковый терапевт. – 2008. – №4 – С. 2–3.
2. Авраменко, І. В. Особливості діагностики і помилки встановлення діагнозу негоспітальної пневмонії у вагітних [Текст] / І. В. Авраменко // Медичні перспективи. – 2009. – Т9. – С. 164–166.
3. Актуальні питання збереження репродуктивного здоров'я жінок України: підсумки річного циклу семінарів [Текст] // Здоровье женщины – 2011. – №10 (66). – С. 8-11.
4. Анализ эффективности акушерской тактики, интенсивной терапии и тяжести состояния при осложненных формах гриппа а (H1N1) у беременных [Текст] / А. И. Грицан и соавт. // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – №3 (81). – С. 79.
5. Ареф'єва, М. Жінки, що палять: тенденції та наслідки [Текст] / М. Ареф'єва // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – №6. – С. 65–69.
6. Архипов, В. В. Заболевания легких при беременности [Текст] / под ред. А. Г. Чучалина, В. И. Краснопольского, Р. С. Фассахова. – Москва: «Атмосфера». – 2002. – 88 с – ISBN: 5-902123-03-8.
7. Бабушкина, А. В. Острый бронхит: современные представления [Текст] / А. В. Бабушкина // Укр. Мед. Часопис. – 2010. – №6 (80) – С:9 – 12.
8. Белокриницкая, Т. Е. Акушерские и перинатальные исходы при осложненных формах гриппа А (H1N1) у беременных [Текст] / Т. Е. Белокриницкая, А. Ю. Трубицына, Е. А. Кошмелева // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2011. – №5. – С. 94–98.
9. Белокриницкая, Т. Е. Осложненные формы пандемического гриппа А(H1N1)09 у беременных [Текст] / Т. Е. Белокриницкая, А. Ю.

- Трубицына, Е. А. Кошмелева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №1-1. – С. 25.
10. Белослудцева, К. О. Роль маркерів системного запалення (прокальцитоніну та С-реактивного протеїну) у диференціальній діагностиці тяжких негоспітальних пневмоній [Текст] / К. О. Белослудцева // Новини і перспективи медичної науки : Матеріали XII наукової конференції студентів та молодих учених, 10–11 квітня 2012 р. – Дніпропетровськ, 2012. – С. 134.
 11. Бронхіальна астма у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування (Проект Національної Угоди) [Текст] / Ю. І. Феценко, Л. О. Яшина, Л. О. Полянська та ін. // Український пульмонологічний журнал. — 2013. — № 3. — Додаток — С.13–19
 12. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов [и соавт.] – Смоленск : МАКМАХ, 2010. – 80 с. – ISBN 978-5-918-12-010-1.
 13. Гершел, Р. Секреты физиологии перевод с англ. под ред. Ю. В. Наточкина. – М. СПб. Издательство «Бином». – «Невский диалект». – 2001. – 448 с. – ISBN 5-7989-0225-0.
 14. Демографічна ситуація в Україні в січні – квітні 2013 року [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2013/dem0413.pdf.
 15. Заболотнов, В. А. Наблюдение женщин с патологией бронхолегочной системы в гестационный период [Текст] / В. А. Заболотнов // Український медичний часопис. – 2000. – №3(17). – С. 61-64.
 16. Зуйкова, О. А. Капнометрия и исследование функции внешнего дыхания в диагностике дисфункционального дыхания у беременных

- [Текст] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова /А. О. Зуйкова. – 2006. – №4. – С. 87-91. (70, 141)
- 17.Клемент, Р. Ф. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии. Методические рекомендации [Текст] / Р. Ф. Клемент, Н. А Зильбер. – СПб., 1993. – 47 с.
 - 18.Клинический случай тяжелого гриппа у беременной женщины, осложнившегося развитием пневмонии [Текст] / Р. П. Гуслякова и соавт. // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – №3. – С. 56–60.
 - 19.Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с. – ISBN 966-7632-33-4.
 - 20.Медведь, В. И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных / В. И. Медведь. – К. : Авиценна, 2004. – 168 с. – ISBN 966-70288-3-2.
 - 21.Медведь, В. И. Основные вопросы экстрагенитальной патологии (Часть I). Материнская смертность от экстрагенитальной патологии: ошибки и уроки [Текст] / В. И. Медведь // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – №6. – С. 5–11.
 - 22.Медведь, В. И. Экстрагенитальная патология беременных: материнские и перинатальные проблемы [Текст] / В. И. Медведь // Жіночий лікар. – 2010. – № 4. – С. 5–10.
 - 23.Медведь, В. Й. Лікування негоспітальної пневмонії у вагітних: роль макролідів (Допомога лікареві-практику) [Текст] / В. Й. Медведь, І. М. Мелліна // Клинич. антибиотикотерапия. – 2005. – № 3. – С. 41–44.

- 24.Медведь, В. Й. Особливості антибактеріальної терапії під час вагітності [Текст] / В. Й. Медведь // Мистецтво лікування. – 2004. – № 8. – С. 9-13.
- 25.Москаленко, В. Ф. Поширеність тютюнопаління серед молоді: проблеми та шляхи вирішення [Текст] / В. Ф. Москаленко, Т. С. Грузєва, Л. І Галієнко // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2008. – №4. – С. 71–77.
- 26.Мостовой, Ю. М. Куріння і вагітність [Текст] / Ю. М. Мостовой, Н. С. Слепченко // Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія. Акушерство. Гінекологія». – 2010. – Т. № 3. – С.59.
- 27.Національний проект "Нове життя" [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/hsr_newlife/.
- 28.Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 5–17.
- 29.Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіопатогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект національної угоди) [Текст] / Ю. І. Фещенко та ін. // Український пульмонологічний журнал. — 2013. – № 3. — Додаток — С.20–25.
- 30.Негоспітальна пневмонія у дорослих. Етіологія, патогенез, класифікація, антибактеріальна терапія [Текст]: методичні рекомендації / Ю. І. Фещенко, О. Я. Дзюблик, Ю. М. Мостовий. – Київ, 2004. – 47с.
- 31.Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія [Текст]: методичні рекомендації / Ю. І. Фещенко, О. Я. Дзюблик, В. П. Мельник. – Київ:, 2001. – 56 с.

32. Осложненные формы гриппа A/H1N1(2009) у беременных [Текст] // Т. Е. Белокриницкая и соавт. // Клиническая медицина. – 2013. – №7. – С. 48–51.
33. Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом [Текст] / Т. Е. Белокриницкая, Д. А. Тарбаева, А. Ю. Трубицына [и соавт.] // Лечащий врач – 2013. – №3. – С. 31–36.
34. Охотникова, Е. Н. Антибактериальная терапия у детей и беременных: безопасность прежде всего [Текст] / Е. Н. Охотникова, А. Э. Багрий // Здоров'я України. — 2008. — № 8. — С. 46–47.
35. Перельман, Ю. М. Спирографическая диагностика нарушений вентиляционной функции легких [Пособие для врачей: Издание 2-е, доп.] [Текст] / Ю. М. Перельман, А. Г. Приходько. – Благовещенск. – 2013. – 44 с. ББК 52.527.2.
36. Пересада, О. А. Современные подходы к лечению гриппа и пневмонии у беременных [Текст] / О. А. Пересада, А. Н. Барсуков // Медицинские новости. – 2012. – №2. – С. 19–26.
37. Перцева, Т. А. Внегоспитальная пневмония у беременных в условиях эпидемии гриппа [Текст] / Т. А. Перцева, В. В. Дмитриченко // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 44–48.
38. Перцева, Т. А. Инфекционное обострение бронхиальной астмы [Текст] / Т. А. Перцева, В. В. Дмитриченко // Здоровье Украины. – 2010. – тематический номер. – С. 6.
39. Перцева, Т. А. Шкалы для оценки тяжести состояния больных внегоспитальной пневмонией [Текст] / Т. А. Перцева, В. В. Дмитриченко // Український пульмонологічний журнал. - 2013. – № 1. – С. 24–30.

- 40.Перцева, Т. О. Вагітність і пневмонія [Текст] / Т. О Перцева., В. В. Дмитриченко // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 67–68.
- 41.Перцева, Т. О. Індивідуалізація антибактеріальної терапії тяжкої негоспітальної пневмонії з урахуванням системного запалення та імунного статусу [Текст] / Т. О. Перцева, К. О. Белослудцева // Медичні Перспективи. – 2013. – №2. – С. 25–31.
- 42.Перцева, Т. О. Пневмонія у вагітних [Текст] / Т. О. Перцева, В. В. Дмитриченко // Раціональна фармакотерапія – 2008. – №3 (08). – С. 12–14.
- 43.Печінка, А. М. Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування (лекція) [Текст] / А. М. Печінка, М. І. Дземан // Український медичний часопис. – 2010. – №5. – С. 9–10.
- 44.Пневмония у беременных: клиника, диагностика, лечение. Методическое пособие для врачей терапевтов, пульмонологов, акушеров-гинекологов [Текст] / Т. А. Перцева, В. В. Дмитриченко, А. А. Гарагуля [и др.] – К. : Ферзь, 2008. – 22с.
- 45.Пневмонії у вагітних: особливості етіології, діагностики та лікування [Текст] / Л. Н. Приступа, С. А. Сміян, О. І. Дужа-Еластал, В. В. Дитко // Вісник СумДУ, Серія «Медицина». – 2009. – Т.1. – № 2. – С. 123–135.
- 46.Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного профілю в Україні за 2008 – 2014 рр. [Текст] / Національна академія медичних наук України. Центр медичної статистики України МОЗ України. Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України». – м. Київ – 2014 р.

47. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» : Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – 146 с.
48. Про затвердження методичних рекомендацій «Принципи діагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні захворювання» : Наказ МОЗ України від 12.08.2009 № 590. – Київ, 2009. – 100 с.
49. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі : Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. – Київ, 2013. – 75 с.
50. Про організацію акушерської та педіатричної допомоги в умовах підвищення захворюваності населення області на гріп та грип в епідсезоні 2013–2014 років : Наказ ДОЗ дніпропетровська обласна державна адміністрація №1254/0/197-13 від 27.03.2014.
51. Про проведення клініко-експертної оцінки організації та якості надання медичної допомоги вагітним, роділлям та породіллям в умовах пандемічного грипу, викликаного вірусом А Н1/Н1 Каліфорнія : Наказ МОЗ України від 19.11.2009 № 841.
52. Про схвалення Концепції Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006-2015 роки : Розпорядження Кабінету Міністрів України від 27 квітня 2006 р. N 244-р [Електронний ресурс] – Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/244-2006-%D1%80>.
53. Профилактика осложненной беременности при экстрагенитальной патологии – важнейшая задача женской консультации (обзор литературы) [Текст] / В. И. Медведь, Т. В. Авраменко, О. Е. Данылкив, В. Е. Исламова // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Медицина). – 2006. – № 12. – С. 145–151.

- 54.Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
- 55.Рекомендації по веденню вагітних, роділь та породіль з ускладненим перебігом грипу А (H1N1) – Каліфорнія головних позаштатних спеціалістів Міністерства охорони здоров'я України з акушерства та гінекології та акушерської реанімації [Електронний ресурс] / В. В. Камінський, Р. О. Ткаченко. – 2009. – Режим доступу : <http://on2.docdat.com/docs/4446025/index-17659-1.html>.
- 56.Руднов, В. А. Сравнительный анализ информационной значимости шкал для оценки тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ [Текст] / В. А. Руднов, А. А. Фесенко, А. В. Дрозд // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2007. – Т. 9. – № 4. – С. 330–337.
- 57.Руководство по использованию теста Elecsys BRAHMS PCT [Текст]. – [Електронной ресурс]. – Режим доступу : <https://dialog.roche.com>.
- 58.Садыкова, Г. К. Прокальцитонин в комплексной оценке тяжести гестоза [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Садыкова Гульнара Камильевна ; ГОУВПО Пермская государственная медицинская академия. – Пермь, 2008. – П., 2008. – 22 с.
- 59.Салов, И. А. Проблема орви и гриппа а (H1N1swін) в современном акушерстве [Текст] / И. А. Салов, А. В. Романовская, Е. В. Михайлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – №2. – С. 218–223.
- 60.Синопальников, А. И. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Острый бронхит [Текст] / А. И Синопальников // Здоров'я України. – № 21. – 2008. – С. 37-38.
- 61.Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Л. С. Страчунский, Ю. Б.

- Белоусов, С. Н. Козлов – Боргес, Москва, 2002. – с. 431. – ISBN 5-94630-002-4.
- 62.Тарбаева, Д. А. Модель прогнозирования тяжелых форм гриппа у беременных [Текст] / Д. А. ТАРБАЕВА, Т. Е. Белокриницкая, Д. М. Серкин // МиД. – 2015. – №3. – С. 24–27.
- 63.Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям гострі респіраторні інфекції : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 липня 2014 р. № 499– Київ, 2014. – 110 с.
- 64.Уэст, Д. Б. Патологическая физиология органов дыхания [пер. с англ.] / А. И. Синопальникова. М.: БИНОМ, 2008. 232 с
- 65.Фещенко, Ю. І. Бронхіальна астма у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування (проект національної угоди) [Текст] / Фещенко Ю. І. [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – № 3 (додаток). – С. 13–19.
- 66.Чилова, Р. Я. Особенности применения антимикробных препаратов при беременности [Текст] / Р. Я. Чилова, А. И. Ищенко, В. В. Рафаильский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – том 7. - №1. – С. 77–91.
- 67.Чучалин, А. Г. Пневмония [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский. – М. : МИА, 2006. – 462 с. – ISBN 5-89481-338-7.
- 68.Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание четвертое [Текст] / М. М. Шехтман. – М: «Триада-Х», 2007. – 816 с – ISBN 5-8249-0007-8.
- 69.Шик, Л. Л. Руководство по клинической физиологии дыхания [Текст] / Л. Л. Шик, Н. Н. Канаев. – Л.: Медицина. – 1980. – 263 с.
- 70.2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia [Text] / S. Hewagama [et al.] // Clin Infect Dis. – 2010. – Vol. 50(5). – P. 686– 90.

71. A longitudinal study of pulmonary function tests during pregnancy [Text] / B. M. Puranik [et al.] // Indian J Physiol Pharmacol. – 1994. – Vol. 38(2). – P. 129–32.
72. Adrenal function is related to prognosis in moderate community-acquired pneumonia [Text] / M. Kolditz [et al.] // Eur Respir J. – 2010. – Vol. 36. – P. 615–621.
73. Ahluwalia, M. Cystic fibrosis and pregnancy in the modern era: a case control study [Text] / M. Ahluwalia, J. B. Hoag, A. Hadeh et al. // Journal of Cystic Fibrosis – Vol. 13. – Issue 1. – P. 69-73.
74. Aleyas, S. Pneumonia in Pregnancy: Pneumocystis Jiroveci Pneumonia [Text] / S. Aleyas, B. Vahid // The Internet Journal of Pulmonary Medicine. – Vol 7. – 2006. – P. 1–4.
75. Ali, Z. Incidence and risk factors for exacerbations of asthma during pregnancy / Z. Ali, C. S. Ulrik // Journal of Asthma and Allergy. – 2013. – №6. – P. 53-60. (179)
76. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [Text] / Critical Care & Emergency Medicine. – 1992. – Vol. 20 (6). – P. 864–874.
77. An appraisal of treatment guidelines for antepartum community acquired pneumonia [Text] / N. P. Yost [et. al] // Am J Obstet Gynecol. – 2000. – Vol. 183. – P. 131–135. (145)
78. Andres, R. L. Perinatal complications associated with maternal tobacco use [Text] / R. L. Andres, M. C. Day // Semin Neonatol. – 2000. – Vol. 5. – P. 231–241;
79. Belfort, M. A. Critical Care Obstetrics (5th edition) [Text] / M. A. Belfort, G. Saade, M. R. Foley. – Wiley-Bleckwell, 2010. – 750 p. – ISBN 978-1-4051-5273-0.
80. Bhatia, P. Pregnancy and the lungs [Text] / K. Bhatia, P. Bhatia // Postgrad Med J – 2000. – 76:683–9.

81. Biomarkers and community-acquired pneumonia: tailoring management with biological data [Text] / A. Torres, P. Ramirez, B. Montull, S. Menéndez // *Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 33(3). – P. 266–71.
82. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia [Text] / R. Menendez [et al.] // *Thorax.* – 2009. – Vol 64. – P 587–591.
83. Blot, W. J. Mental retardation following in utero exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki [Text] / W. J. Blot, R. W. Miller // *Radiology.* – 1973. – 106: 617–619.
84. Bourjeily, G. Pulmonary problems in pregnancy [Text] / G. Bourjeily, K. Rosene – Montella. – Humana press. – 2009. – 419. – ISBN-10: 1934115126.
85. Causes of respiratory ailments in pregnancy [Text] / T. Sroczynski, A. Gawlikowska-Sroka, E. Dzieciolowska-Baran, I. Poziomkowska-Gesicka // *Eur J Med Res.* – 2010. – Vol 4. – Suppl 2. –P. 189–92.
86. CDC Updated Interim Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season [Internet]. – 2009. – Available from: http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob.htm.
87. CDC. Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1) Virus: Considerations for Clinicians [Internet]. – 2009. – Available from: http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm.
88. Chalmers, J. D. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia [Text] / J. D. Chalmers, A. Singanayagam, A. T. Hill // *Am J Med.* – 2008. – Vol. 121. – P. 219–225.
89. Chambers, K. Asthma education and outcomes for women of childbearing age [Text] / K. Chambers // *Case Manager.* – 2003. – Vol. 14. – P. 58-61.

- 90.Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers [Text] / M. Fujimori [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2015. – Vol. 12. – P. 15; 133,148
- 91.Charles, P. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia [Text] / P. Charles, C. R. Wolfe, M. Whitby // Clin Infect Dis. – 2008. – Vol. 47 (3). – P. 375-384.
- 92.Chhabra, S. Changes in respiratory function tests during pregnancy [Text] / S.Chhabra, V. Nangia, K. N. Ingley // Indian J Physiol Pharmacol. – 1988. – Vol. 32(1). –P. 56– 60.
- 93.Christ-Crain, M. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? [Text] / M. Christ-Crain, B.Müller // Swiss Med Wkly. – 2005. – Vol. 135. – P.451–60.
- 94.Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection / Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza [Text] // The New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 362.
- 95.Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors [Text] / K. L. Becker [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 1512–25.
- 96.C-reactive protein in early pregnancy [Text] / P. J. Maguire [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2015. – Vol. 21. – P. 79–82.
- 97.De Vigan, C. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. Occupational exposures and congenital anomalies [Text] / C. De Vigan, De Vale H. E., Cordier S. // J Clin Epidemiol. – 1999; 52:977 – 82.
- 98.Diagnostic and prognostic value of CD4, CD8, CD4/CD8 definition in blood at pneumonia of various etiology [Text] / K. Bielosludtseva, O. Bielosludtsev, T. Kireeva, O. Nazarenko // European respiratory society :

Materials of annual congress, 07–11 September, 2013. – Barcelona, 2013. – P. 2753.

99. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count [Text] / M. Hatherill [et al.] // *Arch Dis Child*. – 1999. – Vol. 81(5). – P. 417–21.
100. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward [Text] / A. Castro-Guardiola [et al.] // *Eur J Intern Med*. – 2000. – Vol. 11. – P. 334–9.
101. Duration of Antimicrobial Therapy in Community Acquired Pneumonia: Less Is More [Электронной ресурс] / M. R. Pinzone [et al.]. – Режим доступа: <http://doi.org/10.1155/2014/759138>
102. Effect of gestational age and position on peak expiratory flow rate: a longitudinal study [Text] / H. M. Harirah [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2005. – 105(2):372-6.
103. Effect of maternal asthma and asthma control during pregnancy and perinatal outcomes [Text] / R. Enriquez, M. R. Griffen, K. N. Carroll, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2007. – Vol. 120. – P. 625.
104. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial [Text] / Jochen W. L. Cals [et al.] // *BMJ*. – 2009. – P. 338.
105. Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use [Text] / K. Belanger, M. E. Hellenbrand, T. R. Holford, M. Bracken // *Obstet Gynecol*. – 2010. – Vol. 115(3). – P. 559-67.
106. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes [Text] / J. A. Namazy, V. E. Murphy, H. Powell [et al.] // *Eur Respir J*. – 2013. – Vol. 41. – P. 1082–1090.

107. Einarson, A. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing [Text] / A. Einarson, S. Shuhaiber, G. Koren // *Paediatr Drugs*. – 2001. – Vol 3. – P16.
108. European Respiratory Society Monograph. Respiratory Emergencies [Text] / European Respiratory Society. – Vol. 36, 2006. – 465p. – ISBN 1-904907-42-1.
109. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002) [Text] / Vander Stichele R. H. [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. – 2006. – Vol. 58(1). – P. 159–67.
110. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review [Text] / M. F. Engel [et al.] // *Fam Pract*. – 2012. – Vol. 29(4). – P. 383–93.
111. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients [Text] / J. Qu, X. Lü, Y. Liu, X. Wang // *Indian J Med Res*. – 2015. – Vol. 141. – P.315–21.
112. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations [Text] /P. Mallia, M. Contoli, G. Caramori [et al.] // *Curr Pharm Des*. – 2007. – Vol. 13(1). – P. 73-97.
113. Factors associated with maternal serum C-reactive protein throughout pregnancy: A longitudinal study in women of Rio de Janeiro [Text] / L. C. Oliveira [et al.] // *Brazil. Nutrition*. – 2015. – Vol.31(9) : – P. 1103–8.
114. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of

- Disease Study 2010 [Text] / R. Lozano [et al.] // Lancet. – 2012 Dec. 15;380(9859):2095-128. 33,51
115. Global strategy for asthma management and prevention, report 2015 [Internet]. GINA, 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
 116. Gluck, J.C. The change of asthma course during pregnancy [Text] // Clinical Reviews in Allergy and Immunology / J.C. Gluck. – 2004. – Vol. 26(3). – P. 171–180. 178
 117. Goodnight, W. H. Pneumonia in pregnancy [Text] / W. H. Goodnight, D. E. Soper // Crit Care Med. – 2005. – Oct; 33(10 Suppl):S390-7. Review.
 118. GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower respiratory tract infection in primary care: subgroup analysis of potential high-risk groups [Text] / M. Moore [et al.] // Br J Gen Pract. – 2014. – Vol. 64(619). – P. 75–80.
 119. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. [Text] / D. J. Jamieson, M. A. [et al.] // The Lancet – 2009. – Vol. 374. – P. 451–458.
 120. Hansson, L. O. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia [Text] / L. O. Hansson, J. U. Hedlund, A. B. Orqvist // Scand J Clin Lab Invest. – 1997. – Vol. 57. – P. 111–8.
 121. Hatzistilianou, M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections [Text] / M. Hatzistilianou // Scientific World J. – 2010. – Vol. 10. – P.1941–6.
 122. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [Text] / M. Assicot [et al.] // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 515–8;
 123. Hopwood, H. G. Pneumonia in Pregnancy [Text] / H. G. Hopwood // Obstet Gynecol – 1965. – Vol. 25. – P.875–9.

124. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women [Text] / K. M. Neuzil [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1998. – P.1094–1102.
125. Increased serum procalcitonin levels in pregnant patients with asymptomatic bacteriuria [Text] / F. Bilir [et al.] // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* – 2013. – Vol. 12. – P. 25.
126. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [Text] /L. A. Mandell [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 44. – Suppl 2. – P. 27–72; 91,160
127. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe communityacquired pneumonia / P. Ramirez [et al.] // *Crit Care Med.* – 201. – Vol. 39. – P. 2211–2217.
128. Jain, S. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009 [Text] / S. Jain, L. Kamimoto, A. M. Bramley // *N Engl J Med.* – 2009. – 361. – P. 1935-44.
129. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases.Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [Text] / M. Woodhead [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2011. – Vol.17 Suppl 6. – P. E1-59;
130. Kircher, S. Variables affecting asthma course during pregnancy [Text] / S. Kircher, M. Schatz, L. Long // *Ann Allergy Asthma Immunol* – 2002. – Vol. 89. –P:463(6).
131. Kolarzyk, E. Lung function and breathing regulation parameters during pregnancy [Text] / E. Kolarzyk, W. M. Szot, J. Lyszczarz // *Arch Gynecol Obstet.* – 2005. – Vol. 272(1). – P. 53–8.

132. Kolditz, M. Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers [Text] / M. Kolditz, S. Ewig, G. Höffken // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 41(4). – P. 974–84.
133. Laibl, V Presentation of influenza A in pregnancy during the 2003-2004 influenza season [Text] / V. Laibl, J. Sheffield, S. Roberts, [et al.] // *Abstr. Am J Obstet. Gynecol.* – 2005. – P. 105 (Suppl).
134. Lee, H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases [Text] / H. Lee // *Korean J Intern Med.* – 2013. – Vol. 28. – P. 285–91.
135. Lim, W.S. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections during pregnancy [Text] / W.S. Lim, J. T. Macfarlane, C. L. Colthorpe // *Am J Respir Med.* – 2003. – Vol. 2. – P. 221–33.
136. Louie, J.K. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California [Text] / J.K. Louie, M. Acosta, D.J. Jamieson // *The New England Journal of Medicine.* – 2010. – Vol. 362(1). – P. 27–35.
137. Madappa, T. Pulmonary Disease and Pregnancy [Text] / T. Madappa, S. Sharma // *US Respiratory Disease.* – 2011. – №7(1). – P.36–42;
138. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season / T. V. Hartert [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 1705–1712;
139. Maternal physiologic parameters in relationship to systemic inflammatory response syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis [Text] / Bauer M. E. [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 124(3). – P. 535–41.
140. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study [Text] / J. Stokholm, A. Sevelsted, K. Bønnelykke, H. Bisgaard // *Lancet Respir Med.* – 2014 Aug;2(8):631-7.

141. Maternal serum concentrations of s-Endoglin and IL-6 in pregnancy complicated by preterm premature membrane rupture [Text] / S. Nergiz Avcıoğlu [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 13. – P. 1-6;
142. Medical Radiation Exposure of Pregnant and Potentially Pregnant Women. Report of the National Council on Radiation Protection and Measurements [Internet]. – 1977. – No. 54. – Available from : <http://www.ncrppublications.org/Reports/054>;
143. Meisner, M. Procalcitonin (PCT) – a new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects [Text] / M. Meisner. – Thieme, Stuttgart, New York. – 2000. – ISBN 3-13-105503-0
144. Meisner, M. Update on procalcitonin measurements [Text] / M. Meisner // Ann Lab Med. – 2014. – Vol. 34(4). – P. 263–73.
145. Murphy, V. E. Asthma in Pregnancy [Text] / V. E. Murphy, P. G. Gibson // Clin Chest Med – 2011. – Vol. 32. – P. 93–110.
146. Niebyl, J. R. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation [Text] / J. R. Niebyl [et al.] // Am J Perinatol. – 2003. – 20(8). – P 405-14.
147. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 6th Edition [Text] / Steven G. Gabbe [et al.]. – Elsevier. – 2012. – 1312. – ISBN-13:978-1437719352
148. Ortqvist, A. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults [Text] / A. Ortqvist // Eur Respir J Suppl. – 2002. – Vol. 36. – P. 40–53.
149. Pattern of community acquired pneumonia in pregnant ladies in Ain Shams University hospitals [Text] / M. Aya [et al.] // Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis – 2012. – Vol. 61(4). – P. 355–359.
150. Pneumocystis carinii pneumonia in pregnancy [Text] / H. Ahmad [et al.] // Chest (Review). – 2001. – Vol. 120(2). – P. 666–71

151. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study [Text] / Y.H. Chen et al. // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2012. – Vol. 207. – P. 288.–288.
152. Pneumonia as a complication of pregnancy [Text] / M. B. Munn [et al.] // J Matern Fetal Med. – 1999. – Vol. 8. – P. 151-154
153. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 [Text] / W. S. Lim [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64 Suppl 3. – P. 1–55.
154. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial [Text] / J. W. Cals [et al.] // Ann Fam Med. –2010. – Vol. 8(2). – P. 124–33.
155. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction [Text] / G. P. Castelli // Crit Care. – 2004. – Vol. 8. – P. 234–42;
156. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis [Text] / A. Polzin [et al.] // Eur Respir J. – 2003. – Vol. 21. – P. 939–943
157. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis [Text] / R. Pfister et al. // Critical Care. – 2014. – Vol. 18. (R44) – P. 1–11.
158. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study [Text] / D. Stolz // Eur Respir J. – 2009. – Vol. 34. – P. 1364–75.
159. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection [Text] / O. Burkhardt [et al.] // Eur Respir J. – 2010. – Vol. 36. – P. 601–607

160. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial [Text] / M. Christ-Crain [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 84–93;
161. Procalcitonin Guidance to Reduce Antibiotic Treatment of Lower Respiratory Tract Infection in Children and Adolescents (ProPAED): A Randomized Controlled Trial (2013) [Электронной ресурс] / G. Baer [et al.] – Режим доступа: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0068419>.
162. Procalcitonin levels during pregnancy, delivery and postpartum [Text] / C. Paccolat [et al.] // J Perinat Med. – 2011. – Vol. 39(6). – P. 679–83.
163. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections [Text] / P. Schuetz [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – Issue 9. – 75 p.
164. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections [Text] / P. Schuetz [et al.] // Evid Based Child Health. – 2013. – Vol. 8(4). – P.1297–371;
165. Procalcitonin. Reference ranges. Interpretation of results B R A H M S PCT [Internet]. – Available from : <http://www.procalcitonin.com>;
166. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy [Text] / Soni N. J [et al.] // Comparative Effectiveness Review. – No. 78. – 2012. – 120p.
167. ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial [Text] / P. Schuetz [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302(10). – P. 1059-66.
168. ProREAL Study Team. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life": an international, multicenter poststudy survey (ProREAL) [Text] / W. C. Albrich [et al.] // Arch Intern Med. – 2012. – vol. 172(9). – P. 715 – 22.

169. Ramsey, P. S. Pneumonia in pregnancy: Medical complications of pregnancy [Text] / P. S. Ramsey, K. D. Ramin // *Obstet Gynecol Clin North Am* – 2001. – Vol. 28. – P. 553–569. (5,66)
170. Respiratory disease in pregnancy [Text] / N. Mehta, K. Chen, E. Hardy, R. Powrie // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29(5). – P. 598–611;
171. Respiratory function in pregnant women [Text] / L. Hirnle [et. al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2013. – Vol. 788. – P. 153–60.
172. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book [Text] // G. J. Gibson, R. Loddenkemper, B. Lundbäck, Y. Sibille // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 2(3). – P. 559–63.
173. Respiratory Tract Infection Clinical Trials from 2007-2012: A Systematic Review of ClinicalTrials.gov [Text] / M. Ruopp // *Ann Am Thorac Soc.* – 2015. – Vol. 11. – P. 1852-63.
174. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review [Text] / A. Torres, W. E. Peetermans, G. Viegi, F. Blasi // *Thorax.* – 2013 Nov. – Vol. 68(11). – P. 1057-65.
175. Saleeby, E. H1N1 influenza in pregnancy [Text] / E. Saleeby [et. al.] // *Obstetrics & gynecology.* – 2009. – Vol. 114. – № 4. – P. 885–91
176. Seamark, D. A. Field-testing and validation in a primary care setting of a point-of-care test for C-reactive protein [Text] / D. A. Seamark, S. N. Backhouse, R. Powell // *Ann Clin Biochem.* – 2003. – Vol. 40(2). – P. 178–80.
177. Severe asthma exacerbations during pregnancy [Text] / V. E. Murphy [et. al.] // *Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol.106. – P. 1046– 8.
178. Shariatzadeh, M. R. Pneumonia during pregnancy [Text] / M. R. Shariatzadeh, T. J Marrie // *Am J of Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. 872–876.

179. Sroczyński, T. Evaluation of respiratory tract function in healthy women in the last month of uncomplicated pregnancy [Text] / T. Sroczyński // *Ann Acad Med Stetin.* – 2002. – Vol. 48. – P. 331–50.
180. The added diagnostic value of five different C-reactive protein point-of-care test devices in detecting pneumonia in primary care: A nested case-control study [Text] / M. C. Minnaard [et al.] // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2015. – Vol. 75(4). – P. 291–5.
181. The first trimester gravid serum regulates procalcitonin expression in human macrophages skewing their phenotype in vitro [Text] / D. Rami [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2014. – P. 1–10.
182. Thermo scientific: PCT and LTRI [Text] [Электронной ресурс]. – Режим доступа : <http://www.procalcitonin.com>.
183. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial [Text] / L. Bouadma [et al.] // *Lancet* 2010. – Vol. 375. – P. 463–474.
184. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia [Text] / A. H. Bruns [et al.] // *Eur Respir J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 726–732.
185. Validation of SMART-COP: a pneumonia severity assessment tool for predicting with patients will need intensive respiratory or inotropic support (IRIS) [Text] / P. G. P. Charles, [et al.] // 47th ICAAC, Chicago. – 2007. – Abstr.: L1156a.
186. Wise, R. A., Respiratory physiologic changes in pregnancy [Text] // R. A. Wise, A. J. Polito, V. Krishnan // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1–12.
187. World Health Organization. World Health Statistics 2011, last accessed April 2012 [Text] [Электронной ресурс]. – Режим доступа : www.who.int/whosis/whostat/2011/en/index.html.

188. Zeldis, S. M. Dyspnea during pregnancy. Distinguishing cardiac from pulmonary causes [Text] / S. M. Zeldis // Clin Chest Med. – 1992. – 13:567–85.