

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ В АКУШЕРСТВІ

Посібник

За редакцією проф. Говсєєва Д.О.

Київ, Книга-плюс, 2026

УДК 618.2/.7-085.33(07)

*Затверджено Вченою радою Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця протокол № 2 від 29 січня 2026 р.*

За редакцією д.мед.н., професора, завідувача кафедрою акушерства і гінекології
№1 НМУ імені О.О. Богомольця **Говсеєва Д.О.**

Авторський колектив: Говсеєв Д.О., Авраменко С.О., Антонюк М.І.,
Бондаренко Н.П., Бурка О.А., Вітовський Я.М., Говсеєв Д.О., Жабіцька Л.А.,
Жегулович В.Г., Загородня О.С., Казак А.В., Костенко О.Ю., Купчік В.І.,
Куц В.М., Лакатощ В.П., Леуш С.Ст., Наритник Т.Т., Осадчук С.В., Поладич І.В.,
Прилуцька А.Б., Проценко О.М., Слободяник О.Я., Ткаліч В.О., Цапенко Т.В.

Антибактеріальна терапія в акушерстві: посібник / за ред. проф. Говсеєва Д.О. –
Київ: «Книга-плюс», 2026 – 200 с.

У посібнику, який створений авторським колективом кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця, наведено сучасні підходи до призначення антибактеріальної терапії під час вагітності. Враховано сучасний стан проблеми безпеки призначення антибактеріальних препаратів у вагітних, доказові дані стосовно ефективності їх призначення при різних акушерських ускладненнях – бактеріальний вагіноз та безсимптомна бактеріурія у вагітних, виявлення гемолітичного стрептококу, передчасний розрив плодових оболонок та запалення амніотичних мембран. При створенні посібника було використано рекомендації фахових товариств світу.

Посібник призначено для лікарів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики (сімейна медицина), лікарів-інтернів, студентів медичних вищих навчальних закладів.

Підп. до друку 12.02.2026. Формат 60x84/16.
Папір офсет. Гарн. Newton C. Друк офсет. Наклад 300 прим.

Видавництво «Книга-плюс»
03057, Київ, пр. Берестейський, 34.
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру видавців
і розповсюджувачів видавничої продукції
серія ДК № 4904 від 20.05.2015 р.
тел.: +38 067 403 55 05

ПРИСВЯЧУЄТЬСЯ

*Нашому Вчителю,
Видатному Вченому, Лікарю,
талановитому організатору, наставнику,
блискучому лектору та педагогу,
доктору медичних наук, професору,
члену-кореспонденту НАМН України,
Заслуженому діячю науки і техніки України –*

Борису Михайловичу Венцківському!



Зміст

Розділ 1

Можливий негативний вплив антибактеріальної терапії на плід та шляхи його попередження6

Розділ 2

Бактеріальний вагіноз у вагітних38

Розділ 3

Гемолітичний стрептокок групи В та вагітність53

Розділ 4

Багатоводдя67

Розділ 5

Передчасний розрив плодових оболонок80

Розділ 6

Хоріоамніоніт92

Розділ 7

Післяпологові септичні стани105

Розділ 8

Лактаційний мастит125

Розділ 9

Інфекції сечовивідних шляхів при вагітності138

Розділ 10

Вагітність та інфекції, що передаються статевим шляхом185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

CDC – Center for Diseases Control and Prevention
FDA – Food and Drug Administration
MRSA – метилен-резистентні штами
PBP – білки, що зв'язують пеніцилін
TMP-SMX – триметоприм – сульфаметоксазол
АБ – антибіотики
АР – амніотична рідина
БВ – бактеріальний вагіноз
БЛШС – бета-лактамази широкого спектру
ВУІ – внутрішньоутробне інфікування
ІАП – інтранатальна антибіотикопротілактика
ІАР – індекс амніотичної рідини
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
ІСШ – інфекції сечовивідних шляхів
КР – кесарський розтин
КУО – колонієутворююча одиниця
ЛЗ – лікарський засіб
МАНК – метод ампліфікації нуклеїнових кислот
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
ОНКА – об'єм найбільшої кишені амніотичної рідини
ПДРПО – передчасний допологовий розрив плодових оболонок
ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
РДРПО – ранній допологовий розрив плодових оболонок
РДС – респіраторний дистрес-синдром
рІСШ – респіраторні інфекції сечових шляхів
СГБ – стрептокок групи В
ТДРПО – терміновий допологовий розрив плодових оболонок
УЗД – ультразвукове дослідження
ХА – хоріоамніоніт

Можливий негативний вплив антибактеріальної терапії на плід та шляхи його попередження

Застосування антибіотиків (АБ) під час вагітності в останнє десятиліття зросло у всьому світі, у тому числі під час вагітності. Антибіотики є найчастішими препаратами, які призначають вагітним і жінкам, що годують грудьми, у діапазоні від 20% до 49% випадків. Сучасні оцінки показують, що >20% вагітних жінок отримують певний тип антибіотиків безпосередньо перед пологами, оскільки неліковані інфекції під час вагітності та пологів є ключовими факторами материнської, а також неонатальної захворюваності та смертності [13]. Дійсно, унікальні імунологічні та фізіологічні характеристики вагітності пов'язані з високим рівнем серйозних, а іноді й летальних наслідків від різноманітних інфекційних захворювань. Кілька бактеріальних інфекцій становлять більший ризик для матері та дитини, ніж антибіотики, які використовуються для лікування інфекцій. Без заперечно, в світі боротьби з перинатальними ускладненнями, антибіотикотерапія довела свою ефективність: у зв'язку з передчасними пологами; під час пологів, для запобігання неонатального сепсису викликаного стрептококом групи В (СГБ); у профілактиці ускладнень кесаревого розтину; при передчасному розриві плодових оболонок (ПРПО); при будь-якій бактеріурії або бактеріальному вагінозі (БВ). В амбулаторних умовах найпоширенішими показаннями для призначення антибіотиків під час вагітності є інфекції дихальних шляхів та сечовивідних шляхів (ІСШ). Примітно, що ІСШ дуже поширені протягом другого та третього триместру (до 30%). У післяпологовому періоді антибіотики також часто призначають для лікування інфекцій, пов'язаних з пологами та годуванням груддю (наприклад, ендометрит або мастит) [8, 42].

У той час, як деякі з поточних показань мають серйозні причини для виправдання використання АБ, потенційні ризики, пов'язані з надмірним і неправильним використанням, можуть

перевищувати переваги. Дані про безпеку антибіотиків під час вагітності вкрай обмежені, включаючи термін вагітності, коли вони споживаються. Тому для лікарів залишається актуальним питання; чи не завдаємо ми шкоди плоду та яких правил треба дотримуватись при призначенні лікарських препаратів під час вагітності та вигодовування немовляти грудьми.

Загалом, до вагітних жінок і жінок, які годують груддю, слід ставитися як до інших пацієнтів: антибіотики слід призначати лише у разі гострої необхідності, слід віддавати перевагу антибіотикам вузького спектру дії перед антибіотиками широкого спектру дії, а дотримання прихильності слід сприяти адекватним консультуванням пацієнтів. Тим не менш, призначення антибіотиків із невизначеним профілем безпеки для цих пацієнтів може бути компроміс між лікуванням інфекцій і захистом матері та дитини від потенційних побічних ефектів. Занепокоєння щодо безпеки цих антибіотиків ґрунтується на теоретичних міркуваннях, до клінічних висновках або суперечливих результатах епідеміологічних досліджень. Приклади включають зміну кольору зубів плода та пригнічення росту кісток, спричинені тетрациклінами, ототоксичність певних аміноглікозидів та занепокоєння щодо тератогенності фторхінолонів. Такі занепокоєння впливають на клінічні рекомендації щодо того, як слід використовувати окремі групи антибіотиків під час та після вагітності [17].

В чому ж тоді проблематика визначення безпеки АБ? Відсутність доказової інформації про безпеку та ефективність більшої частини ліків під час вагітності призвела до недостатньої підтримки рішень щодо призначення антибіотиків вагітним жінкам.

Небагато (< 1 %) препаратів, схвалених на даний момент для використання серед дорослого населення, було офіційно або належним чином вивчено під час вагітності. Вагітність часто є стандартним критерієм для виключення з клінічних випробувань, зазвичай недоступна в рандомізованих контрольованих дослідженнях, оскільки ці дослідження часто неможливі у вагітних жінок і є потенційно неетичними [13]. Як правило, клінічні та епідеміологічні дослідження безпеки ліків проводяться на невагітних жінках, результати екстраполюються на вагітних. Якщо

дослідження все-таки відбувається, то воно здебільшого носить характер спостереження. Дослідження впливу того чи іншого АБ препарату в експерименті досліджуються на тваринах, тому оцінювати вплив АБ на організм людини, тим більше під час вагітності не коректно. Адже плацентарний бар'єр має відмінності між видами. Як орган передачі ліків, плацента людини є унікальною. Кров матері відокремлена від крові плода та у ворсинках є бар'єр, який складається з шару синцитіотрофобласта, цитотрофобласта, сполучної тканини та ендотелію (гемохоріальна плацента). Плацента людини відрізняється від плаценти інших видів тварин, таких як овець або свиней (епітеліохоріальна) або собак і котів (ендотеліохоріальний). Гемохоріальний тип плацентації притаманний лише людині та деяким видам вищих приматів. Тому дослідження плацентарного переносу ліків у тварин важко перевести в людське середовище. Товщина плацентарного бар'єру також відрізняється на різних термінах гестації у людини. Після 16 тижня вагітності, відбувається зменшення товщини бар'єру через часткове зникнення шару цитотрофобласта, що призводить до підвищення проникності при доношеній плаценті порівняно з ранньою плацентою. Чим більше ступінь переходу фармакологічного агента через плацентарний бар'єр, тим більше шансів його несприятливого впливу на плід. Вплив на плід залежить від здатності лікарського препарату проникати через плаценту в залежності від терміну вагітності. Треба зазначити, що до 33 тижня вагітності ступінь прохідності зростає, а потім зменшується напередодні пологів. Такі особливості пов'язані зі змінами ангіоархітектоніки плаценти, збільшенням кровопостачання в плацентарному ложе, що сприяє росту плода. При тяжких пізніх гестозах вагітності, а також при деяких екстрагенітальних захворюваннях дифузія лікарських препаратів значно сповільнюється. Цьому сприяють також дистрофічні і некробіотичні процеси в плаценті, внаслідок супутнім захворюванням. Токсичний вплив самого медикаменту на плаценту теж впливає на подальшу прохідність [1,3].

При розгляді питання про використання антибіотиків під час вагітності безпека антибіотиків для матері та плоду має вирі-

шальне значення, оскільки деякі препарати можуть бути тератогенними або шкідливими для плода.

Розрізняють такі види негативного впливу лікарських препаратів на плід:

- **Ембріотоксичність** – вплив лікарського засобу (ЛЗ) у перші 2–3 тижні вагітності, або початковий період внутрішньоутробного розвитку, з моменту запліднення до імплантації бластоцисти (кінець 1-ї, початок 2-й тижні вагітності). У цьому періоді спостерігають максимальний ризик ембріотоксичної дії лікарського засобу, що проявляється найчастіше в загибелі зародка до встановлення вагітності. Найбільш ранні терміни вагітності, перший тиждень, коли відбувається зачаття, запліднення і нідація, складають преімплантаційний період ембріогенезу. У цей період діє закон «все або нічого»: чи відбудеться загибель зародка і вагітність переривається, практично ще не будучи встановленою (зазвичай до нідації), або високі регенераторні здібності бластомерів ембріона рятують його від дії шкідливого чинника. В кінці цього періоду починається диференціація тканин, підвищується обмін речовин ембріона, одночасно знижується його регенераторна здатність. Цей короткий період відрізняється підвищеною чутливістю ембріона до екзогенних впливів, в тому числі і до ліків.
- **Тератогенність** – формуванням вроджених дефектів розвитку органів і систем починається приблизно через 17 днів після зачаття і завершується до 60–70-го дня розвитку плода. За даними світової літератури 5–10% випадків вроджених вад плода пов'язували з тератогенним впливом ЛЗ саме в цей період вагітності. Критичні періоди ураження різних органів відрізняються за тимчасових різниць в диференціювання тканин. Вражаються ті органи, які в цей момент знаходяться в процесі диференціації і характеризуються підвищеною інтенсивністю обміну речовин. Вони ж є критичними щодо можливого дисморфогенезу. Загибель ембріона зазвичай пов'язана зі значними змінами в материнському організмі, масивним ураженням всієї фе-

топлацентарної системи. Існує деяка специфічність тератогенної дії фармакологічних препаратів.

- **Фетотоксичність** – лікарський засіб має токсичний вплив перш за все на фетоплацентарний комплекс, часто призводить до самовільних викиднів, передчасних пологів, затримки росту плода. Також полягає у цілеспрямованій токсичній дії деяких антибіотиків на органи та тканини плода, наприклад, викликають ототоксичний, гепатотоксичний, нефротоксичний вплив, тощо [3, 13, 45].

За оцінками різних авторів, вроджені вади плода у 5–10% пов'язують з впливом лікарських засобів, в тому числі внаслідок АБ терапії під час вагітності [2]. Кокранівський огляд 2015 року, щодо профілактичного використання антибіотиків у другому та третьому триместрах, у який були включені сім рандомізованих контрольованих досліджень, не продемонстрував підвищеного ризику вроджених аномалій. Проте, автори дійшли висновку, що недостатньо доказів для повної оцінки. Тому, призначення антибіотиків слід ретельно оцінювати на індивідуальній основі, порівнюючи переваги та ризики як для плода, так і для матері [13, 45].

Численні наукові дослідницькі роботи на основі спостережень свідчать про негативний вплив АБ на організм матері та плода. Наприклад, у 2014 році акушер-гінеколог Мартінес де Техада Б. та співавтори з Женевської університетської лікарні опублікували глобальний літературний огляд про використання антибіотиків і зловживання під час вагітності та пологів: переваги та ризики [4]. Існує величезна кількість даних, які показують, що використання антибіотиків не позбавлене серйозних побічних ефектів. Багатьма авторами одноставно визначено, що широке використання АБ пов'язане з анафілаксією під час вагітності. У вагітних відзначається зниження метаболічної функції печінки, яка відіграє колосальну роль у підтриманні гормонального рівноваги, необхідного для виношування вагітності. Результатом цього є зміна чутливості організму вагітної до лікарських препаратів і значне зростання небезпеки виникнення лікарської алергії. Приблизно 10% населення США повідомили про алергію на β -лактамний агент пеніцилін. Широке використання антибіотиків пов'язане з

анафілаксією у матері (2,7 випадків на 100 000 пологів), і випадки були описані як під час вагітності, так і в перинатальному періоді (для профілактики СГБ та під час кесаревого розтину). Внутрішньоутробна смерть плода та материнський шок сталися внаслідок реакції гіперчутливості 1 типу після антибіотикопротекції під час кесаревого розтину. Анафілаксія матері має потенційно руйнівний вплив на оксигенацію плода. Також було відмічено, що у 2% людей може бути перехрестна реакція з цефалоспорином. А ми звикли, якщо пацієнт повідомляє про алергію на пеніцилін, за альтернативу брати цефалоспорином, що не є вірним у цьому контексті. Краще в такому разі застосовувати макроліди. Дійсно, до 20% населення в цілому називають себе «алергіками на пеніцилін» але менше ніж 10% з них підтверджуються справжньою алергією після належної оцінки алергії. Оральні провокаційні тести є золотим стандартом для підтвердження гіперчутливості до ліків, оскільки діагностична цінність шкірних тестів є різною багато пацієнтів повідомляють, що у них алергія на пеніцилін, але небагато мають клінічно значущі реакції [15, 33].

Більшість досліджень в області акушерства зосереджено на короткострокових ускладненнях у матері та новонародженого внаслідок прийому АБ, але з дуже невеликим (якщо взагалі) інтересом до довгострокових наслідків. Одним з таких негативних наслідків призначення АБ є розвиток стійкості бактерій до АБ. Саме надмірне та необгрунтоване використання антибіотиків під час вагітності пов'язане з появою багатьох мікроорганізмів, стійких до антибіотиків, наприклад метицилінрезистентного золотистого стафілококу. Крім того, використання антибіотиків широкого спектру дії може призвести до підвищення частоти інфікування мультирезистентними мікроорганізмами, такими як інфекція *Clostridium difficile*, резистентний до ванкомицину *Enterococcus*. Рівень СГБ, резистентного до еритроміцину, одного з антибіотиків вибору після передчасного розриву плодових оболонок, який призначається в більшості лікарень Великобританії за цим показанням, досягає 35%. Також виявляли резистентний штам кишкової палички у новонароджених, внаслідок якого розвивався неонатальний сепсис [36].

Не треба також забувати про порушення мікробіому кишківника у матері внаслідок зловживання АБ, а це важливий факт також при грудному вигодовуванні, оскільки материнська мікробіота регулює неонатальний імунітет і розвиток мозку. Було припущено, що застосування антибіотиків під час внутрішньоутробного/неонатального життя впливає на розвиток алергічних захворювань через їх несприятливий і можливий довгостроковий вплив на мікробіоту кишечника як матері, так і дитини. [35]. Застосування антибіотиків може затримати та завадити ранній колонізації мікробіоти кишківника дитини. У свою чергу, ця затримка або аномальна колонізація може перешкоджати дозріванню імунної системи дитини, і, таким чином, відігравати певну роль у розвитку алергії та захворювань. Антибіотики порушують функцію імунної системи [44]. Непрямих підтверджень цієї гіпотези було більш ніж достатньо, наприклад, діти, що з'явилися на світ за допомогою кесаревого розтину, набагато частіше страждають на астму, ніж діти, що народилися природним шляхом [26, 34]. Водночас у дітей спостерігаються значні відмінності в бактеріальному складі мікрофлори кишечника. Але експериментально цією темою ніхто ще не займався. Канадський біохімік і мікробіолог Бретт Фінлей, (професор Університету Британської Колумбії у Ванкувері) [5]. Результати опубліковані у часописі Nature. Група під керівництвом Фінлея провела серію експериментів, в ході яких новонароджених мишенят спершу піддавали впливу антибіотику, а відтак – впливу алергенів. Антибіотик змінював бактеріальний склад мікрофлори кишечника, а алергени провокували астму.

Доведено, що ризик астми у дітей до 3 років із застосуванням антибіотиків у внутрішньоутробному періоді (співвідношення шансів [OR] 3,1, 95% довірчий інтервал CI) Існує ще менше відомостей про вживання ліків за триместрами та пов'язаний із цим ризик. Пренатальний ризик прийому антибіотиків, пов'язаний з астмою та хрипами, був значним, якщо мати використовувала антибіотики у другому-третьому триместрах, але не протягом першого [10].

Відомий зв'язок про розвиток неонатального некротизуючого

ентероколіту у новонароджених та антибактеріальної терапії матері – перш за все це стосується застосування амоксиклаву, або впливу клавулонової кислоти на ендотелій кишківника (особливо при недоношеності, адже колись цей препарат застосовували для профілактики внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) при ПРПО). У дослідженні ORACLE I новонароджені, які отримували ко-амоксиклав, мали 4-кратний ризик підозри на доведений некротичний ентероколіт порівняно з плацебо (4,1% проти 2,7; $p = 0,08$). Одним із запропонованих механізмів патогенезу неонатального некротизуючого ентероколіту є аномальна мікробна колонізація кишкового тракту одним або декількома видами без перешкод з боку конкурентів. Ко-амоксиклав міг би полегшити таку колонізацію завдяки своєму спектру дії та ефективності. Крім того, незрілий кишечник міг поглинати екзотоксин, що виробляється, неушкодженим, що призводило до пошкодження слизової. Тому, ко-амоксиклав не слід призначати в контексті передчасних пологів [12].

Нещодавно було повідомлено, що застосування антибіотиків у ранньому віці пов'язане з ризиком атопічного дерматиту, еозинофільного езофагіту, неонатального кандидозу та целиакії, метаболічні розлади, генетичні мутації. Ці мутації стосуються майбутніх статевих клітин плода, внаслідок чого дефекти розвиваються через покоління. Інколи його ще називають «ефект бабусі». Нещодавно було встановлено, що вплив антимікробних препаратів під час вагітності викликає дитяче ожиріння, хоча специфічний клас антимікробних препаратів не був задокументований. Не заперечується вплив АБ на центральну нервову систему, особливо такі віддалені наслідки, як епілепсія, аутизм, спастичні розлади [4, 9, 13]. Результати досліджень на тваринах свідчать про те, що імунна активація організму жінки під час вагітності може спричинити порушення нервової системи плода. Будь-яка інфекція є найпоширенішим чинником до імунної активації під час вагітності. Цікавою є робота Н.О. Atladottir і співавт. (2012) з вивчення такого ускладнення у дітей, як аутизм і застосування антибіотиків під час вагітності. Автори дослідили вплив інфекції разом з лікуванням антибіотиками під час вагітності на ризик розладів

аутистичного спектра та інфантильного аутизму в потомстві. [41].

У довгостроковому дослідженні немовлят, включених у дослідження ORACLE II (антибіотики проти плацебо у жінок із передчасними пологами), ризик розвитку церебрального паралічу був вищим у групі немовлят, які отримували антибіотики (еритроміцин: 3,3% проти 1,93; 95% ДІ = 1,21–3,09; амоксиклав: 1,69% NNTH з еритроміцином становив 64 (95% ДІ = 37–209) і 79 з ко-амоксиклавом (95% ДІ = 42–591). Отже, церебральний параліч цілком міг бути наслідком прямого впливу самих антибіотиків [23].

Дискусійним залишається питання: чи не спонукають АБ передчасні пологи. У деяких сучасних наукових роботах автори доводять, що вплив АБ призводить до посилення прозапальних цитокінів, які відіграють провідну роль для запуску передчасних пологів. Так, популяційне шведське когортне дослідження J Antimicrob Chemother 2022 [11], показало вищий ризик передчасних пологів серед споживачів антибіотиків порівняно з тими, хто їх не використовує. Взагалі, метою цього дослідження було виявити зв'язок між часом і тривалістю застосування антибіотиків загалом і за типом антибіотиків, під час вагітності та ризиком передчасних пологів народження у великій загальнодержавній та популяційній когорті в Швеція. Підвищені чинники спостерігалися для наступних груп антибіотиків у матерів без та з супутніми захворюваннями, а саме відповідно: макроліди, лінкозаміди та стрептограміни (OR=1,63, 95% ДІ 1,45–1,83; ВШ= 2,48, 95% ДІ 1,72–3,56); хінолони (OR=1,60, 95% ДІ 1,32–1,94; OR=2,11, 95% ДІ 1.12–4.03); непеніцилінові β-лактами (OR=1,15, 95% ДІ 1,07–1,24; OR=1,39, 95% ДІ 1,07–1,83); пеніциліни (OR=1,04, 95% ДІ 1,01–1,08; 1,23, 95% ДІ 1,09–1,40). Макроліди та лінкозаміди найчастіше пов'язані з передчасними пологами, включаючи супутні захворювання: бактеріальний вагіноз, колонізацію уреоплазмою або коротку шийку матки, незважаючи на неоптимальну ефективність у зниженні ризику передчасних пологів. Так, серед матерів без супутніх захворювань кожне додаткове призначення антибіотиків під час вагітності збільшувало ризик передчасних пологів (OR=1,040, 95% ДІ 1,024–1,057 і ВШ=1,139, 95% ДІ 1,088–1,192 для

матерів без та з супутніми захворюваннями) [20]. Немає сумніву, що інфекція та запалення чітко пов'язані з ризиком передчасних пологів, але не встановлено, чи може антибіотикотерапія цьому запобігти. Крім того, лікування антибіотиками в контексті профілактики передчасних пологів може бути шкідливим. Логічним є те, що антибіотики можуть відігравати позитивну роль у лікуванні передчасних пологів, але антибіотикотерапія в контексті передчасних пологів з інтактними плодовими оболонками виявилася неефективною для запобігання передчасним пологам або неонатальній смертності. Антибіотики звичайно можуть допомогти подолати інфекційне ураження, пов'язане з епізодом передчасних пологів, і, таким чином, продовжити вагітність, але не обов'язково усувати пов'язане внутрішньоутробне запалення. Кокранівський огляд, що включає 14 рандомізованих досліджень із передчасними пологами та непошкодженими плодовими оболонками, не показав суттєвої різниці в перинатальній чи дитячій смертності. Пологи до 37 тижня не були пов'язані з інфекцією, а скоріше з іншими патологіями в рамках так званого синдрому передчасних пологів, який міг бути посилений антибіотиками через механізми, що не встановлений. Використання АБ до зачаття не показало жодного негативного впливу на плід, тоді як ризик був підвищений для використання в першому та другому триместрах [39].

Для лікарів акушерів-гінекологів відомо, що інтранатальний хоріоамніоніт є надзвичайно небезпечним. Причиною лихоманки під час пологів може бути не лише хоріоамніоніт, а й тривалі пологи (за кожну додаткову годину: ВШ: 1,15; 95% ДІ = 1,08–1,22) або епідуральна аналгезія (11,8% жінок). Тому, перед початком внутрішньовенного введення антибіотиків слід провести повне обстеження, включаючи кількість лейкоцитів і С-реактивного білка [17].

Існують сумніви, пов'язані з політикою скринінгу та лікування статевої інфекції, таких як *T. Vaginalis* або БВ, для запобігання передчасним пологам. У випадку *T. Vaginalis* було показано, що лікування метронідазолом підвищує ризик передчасних пологів (19% у групі метронідазолу проти 10,7% у групі плацебо

(OR: 8; 95% ДІ = 1,2–2,7; $p = 0,004$). Добре відомо, що посиви не слід використовувати для діагностики БВ і неускладненого вагініту. Кінцевою точкою є те, що велика кількість жінок отримують антибіотики для лікування своєї «нормальної» вагінальної флори [17].

Дискусійні питання тривають навколо проведення систематичного допологового скринінгу на СГБ, що й досі не є загальноновизнаним. Деякі країни, такі як Велика Британія, переважно застосовувала політику факторів ризику. Щоб уникнути необхідності пренатального скринінгу СГБ, було запропоновано швидкі тести на основі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Показано, що є принаймні такими ж точними (чутливість 85%), як і антенатальний культуральний скринінг (чутливість 81%), з головною перевагою виявлення тих жінок, які дійсно є носіями GBS під час пологів. Такі тести можуть виконуватися на місці надання медичної допомоги навіть середнім медперсоналом (тобто акушерками) у пологовому відділенні [29]. На нашу думку, швидка ПЛР під час пологів повинна бути золотим стандартом при прийнятті рішення про систематичний скринінг СГБ у вагітних. Французька група вивчала вартість проведення ПЛР. Показано, що стратегія ПЛР є економічно нейтральною порівняно зі стратегією антенатального культурального дослідження, якщо взяти до уваги вартість лікування новонароджених, інфікованих СГБ, і з додатковою перевагою зниження частоти сепсису СГБ. Однак ця методика не виключає того факту, що близько 20%–30% плодів отримують антибіотики до пологів [6, 31].

У наукових колах та серед практичних лікарів продовжуються дискусії щодо оптимальної тривалості антибактеріальної терапії. У Кокранівській базі систематизованих оглядів за ключовими словами «інфекції сечовивідних шляхів у вагітних» наявні чотири огляди (Smaill, 2007; Васкес 2003; Віллар, 2000; Guinto, 2010), де представлений досвід застосування антибактеріальної терапії під час вагітності. Другий огляд (Віллар, 2000) вивчав вплив різної тривалості лікування безсимптомної бактеріурії під час вагітності та ІСШ, хоча при цьому не враховувалася переважний агент антибактеріального впливу. Дослідження (країни Африки) аналізували різні за тривалістю схеми призна-

чення антибіотиків: у 7 дослідженнях антибіотики призначались до строку розродження, у 21 дослідженнях – пропонували шести-тижневий курс, а переважна більшість застосовували курс тривалістю 3–7 днів. Як безперервне лікування, так і короткий курс терапії суттєво знизили частоту пієлонефриту під час вагітності, однак між собою за ефективністю суттєво не відрізнялись. Було визначено, що не є доцільним використання АБ терапії більше 10 днів. Кілька досліджень показали, що введення лише однієї дози антибіотиків після пологів є однаково ефективним, ніж більш тривале лікування [13].

Цікавим є питання: коли краще починати АБ профілактику при кесарському розтині (КР), щодо впливу на новонародженого? Слід зазначити, що немає жодного проспективного дослідження середньо- чи довготермінового впливу на немовля. Деякі дослідження не показують різниці в ускладненнях у матері незалежно від того, чи дають антибіотики до розрізу шкіри чи після перетискання пуповини. У систематичному огляді понад 80 досліджень із застосування профілактичних антибіотиків при кесарському розтині, Кокранівське співробітництво спеціально досліджувало вплив профілактичних антибіотиків на частоту післяпологових інфекційних ускладнень, а також побічні ефекти матері та тривалість перебування в лікарні. Доведено, що антибіотикопрофілактика для жінок, які перенесли кесарів розтин (КР), є корисною для зниження післяпологової інфекційної захворюваності для пацієнтів з високим ризиком, так і для пацієнтів з низьким ризиком інфікування. Але в той час, для всіх КР (як планових, так і екстрених) єдиним результатом, який збільшився до 40%. після профілактичного прийому антибіотиків, були побічні ефекти у матері, на відміну від ризику інфікування – 8–30 % [17, 20].

Отже, сучасний досвід про надмірне лікування АБ на основі факторів ризику під час вагітності, вимагає вдосконалювати та розробляти стратегію щодо раціонального використання антибіотиків.

Багато схем лікування антибіотиками мають однакову ефективність, але вибір типу антибіотика ґрунтується на фармакокінетиці, безпеці та вартості.

Фактори, які впливають на фармакокінетику та метаболізм АБ під час вагітності та лактації. Вагітним жінкам зазвичай призначають дозу для дорослих. Екстраполяція фармакокінетичних характеристик антибактеріального препарату при дослідженнях, проведених на невагітних дорослих, не враховує вплив багатьох фізіологічних змін, які відбуваються під час вагітності. Більшість фізіологічних змін проявляються протягом першого триместру і досягають піку протягом другого триместру вагітності. Ці зміни можуть призвести до фармакокінетичних змін антибіотиків, що потребує коригування дози або ретельного моніторингу та оцінки. Блювота – підвищення рН шлунка, серцевого викиду, потік і час кишкового процесу можуть змінити пероральне всмоктування. Зміни об'єму циркулюючої крові, кількості води, жиру, клубочкової фільтрації, змісту білків в плазмі впливають на швидкість і ефективність розподілу ЛЗ. Збільшення обсягу позаклітинної рідини, об'єму циркулюючої крові, ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації у вагітної, а також надходження ЛЗ в організм плода і амніотичну рідину призводять до зниження концентрації деяких ЛЗ в плазмі крові вагітних (порівняно з невагітними). В результаті значного збільшення швидкості клубочкової фільтрації у вагітних (70%) і зниження ступеня зв'язування з 21 білками елімінація ЛЗ зростає. Під час вагітності та в ранній післяпологовий період (з 15-го тижня вагітності і до 2 тижнів після пологів) відмічено зменшення зв'язування лікарських засобів з білками плазми, насамперед з альбумінами, що обумовлено зниженням їх кількості (15–30%), конкуренцією за зв'язування з білками між ЛЗ і ненасиченими жирними кислотами, концентрація яких під час вагітності значно зростає. Зниження ступеня зв'язування з білками призводить до того, що концентрація вільної фракції ЛЗ значно підвищується [1].

Вагоме значення для трансплацентарного переходу лікарських препаратів мають:

- молекулярна маса лікарського препарату;
- інтенсивність матково-плацентарного кровообігу;
- морфофункціональна зрілість плаценти;
- здатність препарату до іонізації і розчинення в ліпідах;

- ступінь зв'язування з білками плазми;
- різниця між рН крові та АБ.

Менша дифузія ліків створюється під час рівноваги рН, через нижчий рН плода і більш іонізованої форми препарату. Проте, препарати з значною кислотністю, такі як ампіцилін і метицилін, демонструють повний перехід через плаценту, незважаючи на їх високоіонізований стан. Зменшення рівня альбуміну та зміни рН плазми матері призводять до зниження зв'язування з білками та підвищення концентрації незв'язаного препарату.

При тяжких пізніх гестозах вагітності, а також при деяких екстрагенітальних захворюваннях дифузія лікарських препаратів значно сповільнюється. Якщо препарат гарно зв'язується з білками, то він більше біодоступний, це є якісно для лікування певного локусу в організмі. Якщо погано зв'язується, тоді він довше буде циркулювати в крові, гарно проходити через плаценту, але також швидкий метаболізм у печінці зробить АБ менш тривалишим [1].

На інтенсивність печінкового метаболізму впливає зміна гормональної регуляції, співвідношення величини серцевого викиду і печінкового кровотоку. Високий рівень прогестерону і прегнадіолу на останньому триместрі вагітності блокує глюкуронілтрансферази, послаблюючи процеси кон'югації ліків. Під час вагітності відзначають різноспрямовану зміну активності багатьох печінкових ферментів, що беруть участь у фазах метаболізму ЛЗ, причому для ряду ферментів ця активність варіює залежно від термінів вагітності (наприклад, активність ізоферменту цитохрому Р-450 3А4 підвищена протягом усього терміну вагітності). Цей процес має важливе значення для усунення ліків з організму та запобігає накопиченню токсичних метаболітів. Ферменти СУР – родина монооксигеназ різноманітної групи ферментів, які каталізують реакції окиснення органічних речовин. Взаємодії за участю ферментів СУР можуть мати значні клінічні наслідки, причому деякі взаємодії призводять до підвищення токсичності або зниження ефективності ліків, а також підвищеного ризику побічних ефектів. З іншого боку, препарати, які активізують ферменти СУР, такі як рифампіцин, можуть знизити концентрації ліків у плазмі, що метаболізуються цими ферментами, що, в свою чер-

гу, призводить до зниження ефективності. Наприклад, зниження активності ізоферменту цитохрому Р-450 1A2 призводить до прогресивного збільшення періоду напіввиведення, наприклад кофеїну (у I триместрі вагітності він дорівнює 5,3 год, у II – 12 год і в III – 18 год) [1].

Для безпечного грудного вигодовування немовля на фоні антибактеріальної терапії матері теж треба враховувати деякі особливості фармакокінетики ЛЗ та правила їх застосування, а саме: ліки, які вводяться парентерально через низьку пероральну біодоступність, можуть погано засвоюватися немовлям через грудне молоко; препарати з тривалим періодом напіввиведення з організму матері можуть мати кумулятивний вплив на немовля; через менш зрілі функції печінки та нирок недоношена дитина менш здатна метаболізувати та виводити ліки порівняно з доношеними немовлятами; при порушенні функції печінки або нирок накопичуються в організмі матері, концентрація їх у грудному молоці підвищується [17, 18].

Перехід медикаментів в материнське молоко полегшують такі властивості:

- низька молекулярна маса,
- низька ступінь дисоціації,
- лужна середовище,
- хороша жиророзчинність,
- низький ступінь зв'язування з білками.

Більшість препаратів надходить у грудне молоко в низьких концентраціях (низьке співвідношення) М до П та низька відносна доза для немовлят) і є відносно безпечними для грудного вигодовування. Сумарна доза АБ (яка дозволена при лактації) варіює від 0,001% до 5% від стандартної терапевтичної дози, що не призводить до токсичного ефекту. У середньому новонароджені споживають 165 мл молока на 1 кг в добу, тому максимальна розрахункова доза препарату, що надійшла за добу в організм дитини з молоком матері, дорівнює максимальній концентрації цього препарату в грудному молоці, помноженої на 165 мл/кг на добу. Щоб уникнути можливого впливу АБ на немовля при грудному вигодовуванні – необхідно уникати прикладання до грудей у пе-

ріод пікової концентрації препарату. Для зменшення надходження ЛЗ в організм дитини з молоком матері рекомендовано робити велику перерву між прийомом ЛЗ і годуванням груддю. Концентрація АБ, що надходить в організм новонародженого разом з молоком кількість ЛЗ зазвичай становить 1–2% дози, прийнятої матір'ю. Тому, більшість з них відносно безпечно для дитини (не можна виключити можливості сенсибілізуючої дії ЛЗ) [18].

Отже, використання антибіотиків під час вагітності та періоду грудного вигодовування може суттєво відрізнятись від періоду до вагітності щодо частоти призначення, типу призначених антибіотиків та показань.

Провідні країни світу впровадили систему збору інформації про безпеку ЛЗ для прийняття відповідних регуляторних заходів із метою раціональної фармакотерапії пацієнтів. Найбільш ґрунтовні інформаційні ресурси про безпечне застосування ліків при вагітності функціонують у світі:

- Рекомендації спеціалізованих провідних установ у Європі та США, наприклад Європейська рада Коледжу з Акушерства та Гінекології (European Board and College of Obstetrics and Gynaecology – EBCOG).
- Американська школа акушерів та гінекологів (The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)).

Інформаційні тератологічні системи, які акумулюють дані про виникнення вроджених вад:

- Європейська мережа нагляду за вродженими аномаліями (European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)), яка містить 43 реєстри у 23 країнах. Метою є систематизувати епідеміологічну інформацію про вроджені вади в Європі, вивчити ефективні методи для профілактики тератогенної дії ЛЗ. Діє як інформаційний ресурс для медичних працівників та населення. Починаючи з 1989 р. публікуються звіти про результати, які можна отримати у вільному доступі у мережі Інтернет.

Європейська мережа тератологічного інформаційного обслуговування (European Network of Teratology Information Services (ENTIS)). Головним завдання є координація та співпраця терато-

логічних інформаційних служб (Teratology Information Services) різних країн, збір даних про методи первинної профілактики вроджених дефектів чи інших розладів розвитку дітей. Результати цієї мережі показують, що існує до 4% ризик народження дитини з вродженими вадами, а при застосуванні ЛЗ зростає до 10%. Слід відзначити, що у США Управлінням з продовольства і медикаментів (FDA) для збору інформації про безпеку ліків при вагітності також створені спеціальні Реєстри (Pregnancy Registries). Кожен Реєстр базується на реальних даних від пацієнток про побічні дії ліків, які вони застосовують під час вагітності, а також про стан новонароджених дітей. Найбільш вагома організація – це Європейська академія пацієнтів (EUPATI), яка представляє інтереси при розробці інноваційних ЛЗ та ініціює забезпечення об'єктивної інформації та проведення належної освіти пацієнтів про дію і безпеку препаратів, щоб покращити результати лікування.

Всесвітня асамблея охорони здоров'я 2014 року висловила серйозну стурбованість щодо стійкості до антибіотиків через надмірне та неправильне використання антибіотиків і закликала до негайних дій для боротьби зі стійкістю до антибіотиків у глобальному масштабі. Як метод визначення тератогенного потенціалу ліків FDA у 1979 році запровадило систему класифікації АБ за ризиком для вагітності. Цей мандат вимагав, щоб препарати, які нещодавно вийшли на ринок, включали категорії ризику вагітності А, В, С, D та Х які доповнюється загальними положеннями для інтерпретації ризику. У грудні 2014 року FDA схвалила та оприлюднила новий формат і зміст для маркування продукту, який набув чинності в червні 2015 року, який скасовує оригінальну систему категорій вагітності FDA для всіх ліків, що відпускаються за рецептом, затверджених з червня 2001 року. Для визначення ризиків впливу АБ на вагітних у 2015 FDA році покращує манкіровку медпрепаратів та категорії ризику при вагітності. Маркування про ризику медикаменту для вагітних включає тепер і пологи. Окремим пунктом є маркування про безпеку при вигодовуванні груддю, доповнює ризики при плануванні вагітності, тобто вказує потребу контрацепції при прийомі ЛЗ [13, 40] (рис.1).

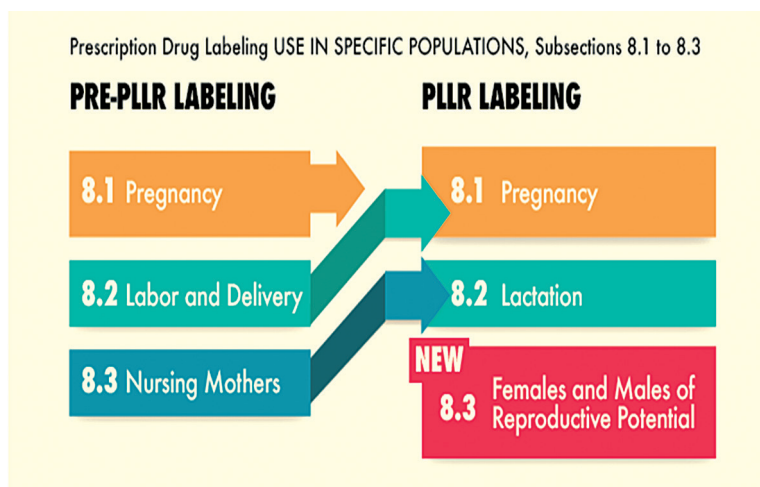


Рис. 1. Зміна маркування лікарських засобів при вживанні (з 2015 року згідно FDA)

Отже, на теперішній час в усьому світі використовують нижче подані категорії ризику ABCD, залежно від ступеня ризику і рівня несприятливого, насамперед тератогенного впливу:

А (безпечні) – контрольовані дослідження у вагітних не продемонстрували ризику для плода при застосуванні у I триместр вагітності;

В (умовно безпечні; наприклад пеніциліни, цефалоспори-ни) – дослідження на тваринах не виявили ризику для плода, але при цьому немає даних, отриманих в ході контрольованих досліджень у вагітних.

С (потенційно небезпечні; наприклад макроліди, фтор-хінолони) – для цих препаратів у дослідженнях на тваринах виявлено ризик для плода (тератогенний, ембріогенний або інший ефект) за відсутності контрольованих досліджень або дані лабораторного тестування на тваринах відсутні. Ліки слід призначати тільки в тому випадку, коли необхідність його застосування виправдовує потенційний ризик для плода;

Д (небезпечні: наприклад тетрацикліни) – є доведений ризик несприятливого впливу на плід, однак очікуваний ефект препарату у вагітної дозволяє йти на ризик (наприклад житте-

загрозливий стан). Препарати можуть бути застосовані тільки за відсутності іншої більш безпечної альтернативи.

Переважає більшість антибіотиків, схвалених FDA, мали «невизначений» потенціал викликати аномалії розвитку плода [13,15,40]. Жодний АБ препарат не був віднесений до категорії А. Найбільш безпечними для вагітності є АБ препарати що належать до категорії В. Такі антибіотики, як бета-лактами, ванкомицин, нітрофурантоїн, метронідазол, кліндаміцин і фосфоміцин, зазвичай вважаються безпечними та ефективними під час вагітності. Наприклад, пеніциліни та цефалоспорины, не показали свого негативного впливу на плід, тому їх дозволено призначати в усіх термінах вагітності. Також до категорії В належать: еритроміцин, азитроміцин, джозаміцин, фосфаміцин та метранідазол, але перелічені препарати рекомендовано призначати тільки у II – III триместрі. Кліндаміцин – вимагає переглянути рекомендації щодо його застосування під час вагітності. Фторхінолонів і тетрациклінів зазвичай уникають під час вагітності [13].

Внаслідок отриманого досвіду та численних досліджень впливу того чи іншого ЛЗ на плід доречно зупинитись окремо на групах АБ препаратів та рекомендаціях, щодо їх застосування під час вагітності та лактації

β-лактамні антибіотики

Належать до категорії В за рекомендаціями FDA, залишаються найпоширенішим класом антибіотиків, які заповнюються під час будь-яких періодів вагітності (> 60%), і їх все частіше заповнюють під час вагітності та після вагітності. Хоча β-лактамні антибіотики загалом вважаються безпечними під час вагітності, показники резистентності до цих антибіотиків швидко зростають.

В моніторинговому дослідженні Michigan Medicaid Recipients, яке охопило 229101 завершену вагітність в період між 1985 та 1992 роками, виявлено 4597 новонароджених, які зазнали впливу пеніциліну V в I триместрі. Виявлено 202 (4,4%) великі вроджені вади при очікуваних 195. Специфічні дані доступні для 6 категорій вроджених вад (виявлені/очікувані): серцево-судинної системи – 46/56; полідактилії – 17/13; розщілини хребта – 3/2;

орофациальних розщілин – 5/7; редуційних вад кінцівок – 7/8; гіпоспадії – 8/11. Ці дані не підтримують асоціації між препаратом та вродженими вадами розвитку [18].

Раніше призначення пеніциліну пов'язували з посиленням активності матки та абортom. Невідомо, чи це було пов'язано з домішками, чи з самим пеніциліном. З того часу, як це повідомили у 1950 році, нових даних не поступало. Зараз відомо, що пеніцилін пригнічує естріол, як зв'язаний з плазмою, так і той, що екскретується з сечею. Естріол в сечі раніше використовували для оцінки стану фетоплацентарної частини, знижений рівень асоціювали з дистресом плода [18].

Пеніциліни, амінопеніциліни дуже гарно проходять через плацентарний бар'єр, що важливо для профілактики ВУІ, особливо при наявності СГВ. Пеніциліни є першим вибором у випадку стоматологічних інфекцій під час вагітності. Для алергіків альтернативою можуть бути макроліди [15]. Концентрація цього препарату в сироватці крові вагітної падає на 50%, тому не треба боятись високих доз, для більшої терапевтичної ефективності рекомендовано збільшувати кратність призначення цих АБ. Абсолютно безпечні при вигодовуванні. Відносна доза пеніциліну у грудному молоці для немовлят становить 0,24%; – 60%; М:П коефіцієнт 0,016–0,37. Прослідковується алергічна сенсibiliзація або реакція у раніше сенсibiliзованих немовлят; порушення шлунково-кишкової флори [17,18].

Група цефалоспоринів I та II покоління безпечні для плода, тому їх відносять до категорії В. Цефалоспорини різних поколінь також мають різний ступінь проникнення крізь плаценту який, як правило, зростає у III триместрі. Концентрація цих АБ в крові вагітних зменшена, тому призначенні дози можуть бути збільшені, відповідно до максимальної терапевтичної. Велике дослідження 2001 року не виявило тератогенного ризику при пренатальному впливі цефалоспоринів, використавши базу даних угорського наглядного дослідження випадок-контроль за період 1980–1996 років (Hungarian Case–Control Surveillance of Congenital Abnormalities) для вивчення асоціації між цефалоспоринами(цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефоперазон, цефотаксим, цефтибутен, цефуросим) та вродженими вадами [27].

Американська академія педіатрії у 2001 році визнала цефазолін сумісним з грудним вигодовуванням. Для оцінки впливу на плід цефалоспоринів 3 покоління на сьогодні недостатньо досліджень, щоб стверджувати про їх безпеку. Цефтриаксон може спричинити холестази і псевдохолелітиаз, що слід урахувувати під час лікування вагітних із захворюваннями жовчних шляхів. Існує потенційний зв'язок між цефтриаксоном та ядерною жовтяницею у новонародженого. Було зафіксовано одне повідомлення у США (шт. Мічиган) про ваду серця у новонародженої дитини від матері, якій призначали цефтриаксон у 1 триместрі. Фармакінетична характеристика цефтриаксону – кислий і сильно зв'язаний з білками (60–95%); відносна доза для немовлят при грудному вигодовуванні становить 0,9%; безпечний. Можлива модифікація флори кишківника, або прямий вплив на немовля у вигляді алергічної реакції або сенсibiliзації [17, 18].

Цефалоспорины зазвичай призначають для лікування пієлонефриту. Треба зазначити, що фосфоміцин, який широко використовують для лікування ІСШ, не підходить для лікування пієлонефриту вагітних. Дослідження показали ефективність цього препарату тільки при лікуванні циститу.

Макроліди

Серед макролідних антибіотиків в акушерстві відають перевагу еритроміцину, азитроміцину, джозаміцину. FDA відносять до цю групу АБ категорії В. Макроліди досягають широкого розподілу в тканинах та високих внутрішньоклітинних концентрацій, що значно сприяє їх ефективності та особливого впливу на інфекції ІСШ, що сприяє профілактиці ВУІ при передчасному розриві плодових оболонок [31]. Гарно зв'язуються з білками плазми. Плацентарне проникнення азитроміцину низьке, що обмежує вплив антибіотика на плід під час лікування генітальної мікоплазми та уреоплазми під час вагітності [16, 28].

Тератогенні ризики макролідів – урогенітальні аномалії (гіпоспадії), можлива нестійка шлуночкова тахікардія у новонародженого [32, 38].

Відсутність перехресної реакції з пеніцилінами та цефалоспоринами робить макроліди привабливим вибором для тих у кого є алергічні реакції. Відносна доза еритроміцину у грудному молоці для немовлят становить 1,4%; 66%; М:П коефіцієнт 0,02–1,6; безпечний [18].

Взагалі, загальна кількість призначень антибіотиків (зокрема макролідів) під час вагітності, зменшується в останні роки, можливо, в результаті широкомасштабних зусиль в сенсі їх раціонального призначення.

Група карбапенемів

Ертапенем, меропенем і дорипенем відносяться до категорії В за рекомендаціями FDA для вагітності, тоді як імipенем-циластин відноситься до категорії С. Породіллям, яким необхідно призначити імipенем, меропенем не рекомендують грудне вигодовування [13].

Терапію карбапенемом слід призначати вагітним жінкам з інфекціями, резистентними до пеніциліну та цефалоспоринової групи. Але, можливі теж алергії на ці препарати, особливо у людей з алергією на пеніцилін. Це пов'язано з схожістю за біохімічною структурою пептидних антибіотиків з β -лактамами ланцюжком [25] (рис. 2).

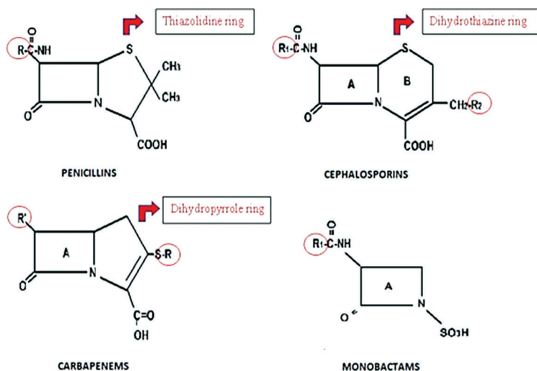


Рис. 2. Пеніциліни, цефалоспоринової групи, монобактамі та карбапенемів та β -лактаміне кільце

Антибіотики, яких слід уникати під час вагітності:

Стрептоміцин – швидко проходить через плаценту (концентрація його в крові плоду близько 50% вмісту в крові вагітної). Відома нейротоксична (у тому числі ототоксична) дія стрептоміцину при лікуванні вагітних від токсоплазмозу [43]. У дітей, народжених від матерів, які отримували стрептоміцин протягом першого триместру вагітності виникає необоротна двобічна вроджена глухота [13]. Стрептоміцин, тетрацикліни та триметоприм, особливо у 3-му триместрі, перешкоджає метаболізму фолатів, тому треба уникати їх вживання в 1-му триместрі.

Інші аміноглікозиди, наприклад тобраміцин, гентаміцин та амікацин, можна використовувати для короткого курсу терапії, якщо вони ретельно контролюються, і переваги переважають ризики. Серед АБ цієї групи найбільше спостережень показали про безпечність гентаміцину. Хоч цей препарат відноситься до групи С згідно FDA. Гентаміцин ми застосовуємо особливо при лікуванні хоріоамніоніту. При застосуванні його малими курсами, або максимальними одноразовими дозами немає негативного впливу на малюка. Є повідомлення про ототоксичний вплив та розвиток дисплазії нирок у плода при вживанні гентаміцину під час вагітності [37].

Тетрацикліни

Бактеріостатична група протимікробних засобів, які зв'язуються з 30S рибосомною субодиницею, протипоказані під час вагітності бо призводять до некрозу печінки, дефектів кісток у плода. Тетрацикліни можуть утворювати комплекс з кальцієм і призводити до зміни кольору кісток і зубів, а у високих дозах пригнічують ріст кісток та викликають гіоплазію зубної емалі [13].

Хінолони та фторхінолони

Дуже ефективна група бактерицидних протимікробних засобів, діють шляхом інгібування бактеріальної ДНК-гірази та ферменту топоізомерази IV. Але їх пов'язують з токсичною дією для нирок, серця та центральної нервової системи. Фторхінолони, також пригнічують синтез ДНК, що можливо, призводить до агенезії органів або навіть канцерогенезу у плода. Хінолони та підгрупа фторхінолонів є класом антибіотиків, які зазвичай використовуються для лікування широкого спектру інфекцій. Однак профіль їх безпеки у вагітних жінок є суперечливим. Дослідження на тваринах показали, що фторхінолони викликають пошкодження суглобового хряща. У подальших дослідженнях, проведених на ембріональних тканинах плода, *in vitro* фторхінолони спричиняли порушення розвитку кінцівок. Але зв'язок між фторхінолонами та артропатією в основному був описаний у незрілих тварин і лише рідко у людей, однак це призвело до обмеження використання хінолонів під час вагітності. У 2018 році було проведено систематичний огляд і мета-аналіз, що оцінюють безпеку застосування хінолонів протягом будь-якого періоду вагітності та лише протягом першого триместру. Застосування хінолонів протягом першого триместру вагітності не було пов'язане з підвищеним ризиком вроджених вад, мертвонароджень, передчасних пологів або низької ваги при народженні [14].

Левоміцетин пригнічує кістковий мозок плода. Немає достатньо відомостей про дію ніфуросказиду. Тому не можна стверджувати про його безпечність [13].

Противірибкові препарати

Залишаються складною категорією ліків, які призначають під час вагітності, оскільки сучасне розуміння фармакокінетики при вагітності змінилося. Останній акцент на противірибкових препаратах під час вагітності був опублікований в 2003 Moudgal і Sobel. Протягом останніх 10 років FDA схвалено три нові противірибкові препарати: позаконазол, мікафунгін і анідулафунгін [21].

Відомо що, азоли впливають на C14-деметилази і, таким чином, пригнічують біосинтез ергостеролу, істотного елемента клітинних мембран грибів.

Протигрибковий препарат **флуконазол** FDA перекласифікувало з категорії С до категорії D (за винятком разової дози 150 мг для вагінального кандидозу). Доведено, що флуконазол у високих дозах (понад 400 мг на добу), викликає клінічні прояви подібні до синдрому Ентлі–Бікслера, пов'язані з краніосиностозом, трапецієподібноцефалією та гіпоплазією середньої частини обличчя. Загальна добова доза ≤ 300 мг не підвищує ризик вроджених розладів і може розглядатися за відсутності місцевої альтернативи після першого триместру.

Ністатин FDA класифікує як категорію А при поверхневих інфекціях при вагітності для місцевого застосування. За даними угорських наукових дослідників під впливом ністатин підвищує ризик гіпоспадії у плодів, тому доцільно уникати його використання протягом критичного періоду для формування цієї вади розвитку, тобто у період 8–14 тижнів вагітності.

Таким чином, наведені дані свідчать про наявність великої кількості сучасних антибіотиків, які можна застосовувати у вагітних.

Практика призначення та використання антибіотиків у допологовому догляді різниться в різних країнах і популяціях і може значно сприяти глобальному поширенню стійкості до антибіотиків. З метою профілактики нераціонального або шкідливого впливу АБ під час вагітності, на сучасному етапі активно розвивається збір інформації щодо практики застосування антибактеріальної терапії з метою її удосконалення та запобіганню негативних наслідків. Наприклад проект MIMOs in Mothers (MIMO)-Global був спрямований на вивчення практики призначення антибіотиків під час допологового догляду в різних країнах [42]. В ньому представлені дані за період з 1 червня 2022 року по 1 січня 2023 року серед постачальників медичних послуг, які працюють в ANC, з різних країн світу було проведено перехресне онлайн-опитування. 53 058 вагітностей отримані з Медичного реєстру народжень Норвегії, пов'язаного з Норвезькою базою даних рецептів (2006–2016). Це дослідження дає оновлений

загальнонаціональний огляд рецептів на антибіотики вагітним і годуючим жінкам у Норвегії [19]. Оцінили схеми призначення антибіотиків до, під час і після вагітності та зробили крок далі, щоб визначити фактори, пов'язані з призначенням антибіотиків, а також схеми виписування антибіотиків першого ряду та антибіотиків широкого спектру дії. Цікаву інформацію представлено у 2023 фахівцями з Нідерландів, Департаментом охорони здоров'я, в тому числі кафедрою акушерства та гінекології Медичного центру Маастрихського університету, в на основі проведеного мета-аналізу з опитуваннями медичних працівників, як вони приймають рішення про призначення антибіотиків вагітним жінкам і які фактори відіграють роль у цьому процесі. За допомогою довільних текстових відповідей, щоб визначити прогалини, проблеми та пропозиції, а дані були проаналізовані за допомогою тематичного аналізу. Всього в аналіз було включено 137 повних опитувань, в основному від гінекологів/акушерів з 22 різних країн. Зібрані за допомогою питань із множинним вибором відповідей дані були використані для визначення найпоширеніших діагностованих інфекцій і типу призначених антибіотиків. Знання, отримані в рамках цього проекту, застосовані для формулювання рекомендацій щодо вдосконалення клінічних настанов для призначення антибіотиків. Так, у 2023 році МОЗ України затвердило стандарт медичної допомоги з раціонального застосування антибіотиків МОЗ наказом № 1513 затвердило новий Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою». Загалом національні та міжнародні клінічні настанови та протоколи лікарень найчастіше використовуються в якості джерел інформації, щодо раціонального застосування антибіотиків під час вагітності та післяпологового періоду.

Розуміння актуальних тенденцій у використанні антибіотиків при допологовому розриві плідних оболонок дозволяє покращити клінічну практику та забезпечити оптимальні результати для вагітних.

За даними ВООЗ, антибіотикорезистентність входить до 10 загроз для людства.

ГОЛОВНІ ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ СТІЙКОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ:

- Надмірне використання антибіотиків.
- Використання антибіотиків без лікарського призначення.
- Недотримання пацієнтами курсу лікування.
- Надмірне використання антибіотиків у промисловості.
- Неналежний інфекційний контроль у лікарнях і закладах охорони здоров'я.
- Неналежна гігієна та санітарія.

ОСНОВНИМИ ПРИНЦИПАМИ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИБІОТИКІВ Є:

- Комплексний підхід до застосування антибіотиків, спрямований на оптимізацію їх використання, запобігання виникнення резистентності до антибіотиків та покращення результатів лікування
- Дотримання клінічних рекомендацій щодо застосування антибіотиків.
- Застосування антибіотиків тільки при необхідності.
- Використання найбільш ефективних антибіотиків для конкретного типу бактерій.
- Оптимальне дозування антибіотиків.
- Неприпустимість самолікування антибіотиками.
- Постійний моніторинг за застосуванням антибіотиків.
- Навчання персоналу клініки правильному використанню антибіотиків.

В останні роки виникають БЛШС-продуценти – це бактерії, що виробляють бета-лактамази з розширеним спектром дії, що робить їх стійкими до багатьох стандартних антибіотиків. Бета-лактамази широкого спектру (БЛШС) – це тип бета-лактамаз, ферментів, які виробляються деякими бактеріями і здатні розщеплювати широкий спектр бета-лактамних антибіотиків, таких як пеніциліни та цефалоспорини (включаючи більшість третього покоління, наприклад, цефтріаксон, цефотаксим).

БЛШС нейтралізують ефективність антибіотиків шляхом розщеплення їх бета-лактамного кільця. Це робить ці антибіотики

неефективними проти бактерій, які виробляють такі ферменти. Вони можуть мати розширений спектр: БЛШС можуть руйнувати багато бета-лактамних антибіотиків, включаючи цефалоспорины третього покоління (наприклад, цефтріаксон), але зазвичай вони не діють на карбапенеми (наприклад, меропенем чи іміпенем), хоча деякі штами можуть бути резистентними і до них.

Це важливо тому, що: це 1) обмежує вибір антибіотиків: Бактерії, які виробляють БЛШС, мають стійкість до багатьох стандартних антибіотиків, що значно обмежує можливість лікування; 2) передачу резистентності: бактерії, які виробляють БЛШС, можуть передавати свої гени резистентності іншим бактеріям через плазмідні, що сприяє поширенню резистентності; 3) потребує спеціальної терапії: лікування інфекцій, викликаних БЛШС-продуцентами, вимагає застосування більш потужних антибіотиків, таких як карбапенеми або комбінації з інгібіторами бета-лактамаз (наприклад, піперацилін/тазобактам).

До бактерій які можуть бути БЛШС-продуцентами відносять:

1. *Escherichia coli* (*E. coli*) – один з найпоширеніших патогенів, що виробляють БЛШС.
2. *Klebsiella pneumoniae* – інший важливий патоген, який може виробляти БЛШС.
3. *Proteus mirabilis* – інколи може бути БЛШС-продуцентом.
4. *Enterobacter spp.* – деякі види цієї родини можуть продукувати БЛШС.
5. *Citrobacter spp.* – також можуть виробляти ці ферменти.

Для визначення наявності БЛШС-продукції у бактерій використовують спеціальні методи лабораторного тестування:

1. Метод дискового дифузії – використовується для перевірки чутливості до антибіотиків.
2. Тест на гідроліз цефалоспоринів – визначення здатності бактерії розщеплювати антибіотики.
3. ПЦР (полімеразна ланцюгова реакція) – для виявлення генів, що кодують БЛШС.

Борються з БЛШС-продуцентами таким чином:

1. Антибіотикові стратегії: Застосування карбапенемів (як меропенем, іміпенем) часто є лікуванням вибору.

2. Інфекційний контроль: Важливим є контроль за інфекціями та профілактика передачі БЛШС-продуцентів в лікарнях, оскільки вони можуть бути передані від одного пацієнта до іншого.

Література:

1. Білай І. М., Михайлюк Є.О. Особливості клінічної фармакології у вагітних. Електронний посібник для самостійної роботи провізорів/інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» очної та дистанційної форми навчання // І. М. Білай., Є. О. Михайлюк. – ЗДМУ. – 2017. – 73 с.
2. Teratogenic Medications Eleni S. Tsamantioti; Muhammad F. Hashmi. Last Update: January 10, 2024.
3. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006 May;107(5):1120-38. doi: 10.1097/01.AOG.0000216197.26783.b5.
4. Martinez de Tejada B. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Aug 7;11(8):7993-8009. doi: 10.3390/ijerph110807993.
5. Finlay BB. Studying microbial pathogenesis and bacterial diseases. Interview by Hannah Branch. *Future Microbiol.* 2013 Jun;8(6):709-10. doi: 10.2217/fmb.13.46. PMID: 23701328.
6. Suzuki S. Low Accuracy of Antenatal Screening for Group B Streptococcus From Perianal Area. *J Clin Med Res.* 2023 Jun;15(6):340-342. doi: 10.14740/jocmr4927. Epub 2023 Jun 29.
7. Center for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease/ *MMWR Recomm Rep.* 2010 No RR-#10:3-23
8. Gamberini C, Donders S, Al-Nasiry S, Kamenshchikova A, Ambrosino E. Antibiotic Use in Pregnancy: A Global Survey on Antibiotic Prescription Practices in Antenatal Care. *Antibiotics (Basel).* 2023 Apr 29;12(5):831. doi: 10.3390/antibiotics12050831.
9. Flohr C., Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr. Probl. Dermatol.* 2011;
10. Murk W, Risnes K.R., Bracken M.B. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: A systematic review. *Pediatrics.* 2011; doi: 10.1542/peds.2010-2092.
11. *Antimicrob Chemother* 2022; 77: 1461–1467 <https://doi.org/10.1093/jac/dkac053> Advance Access publication 2 March 2022
12. Kenyon S, Taylor D.J., Tarnow-Mordi W.O. ORACLE–Antibiotics for preterm prelabour rupture of the membranes: Short-term and long-term outcomes *Acta Paediatr. Suppl.* 2002;91:12–15. doi: 10.1080/08035250260095735

13. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015 Nov;35(11):1052-62. doi: 10.1002/phar.1649.
14. Yefet E, Salim R, Chazan B, Akel H, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2014 Nov;69(11)
15. ACOG Practice Bulletin No. 199: Use of Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery Committee on Practice Bulletins Obstetrics the addition of adjunctive azithromycin antibiotic prophylaxis, and antibiotic selection and dosage for women with a penicillin allergy. *Obstetrics* DOI: 10.1097/AOG.0000000000002833
16. Adjunctive Azithromycin Prophylaxis for Prelabor Cesarean BirthMartha F Ruzic I, Christina T Blanchard, Gabriella D Cozzi, Hannah R Howard, Brian M Casey, Alan T Tita, Dhong-Jin Kim, Jeff M Szychowski, Akila SubramaniamDOI: 10.1097/AOG.0000000000005037
17. Ostrea EM Jr, Mantaring JB 3rd, Silvestre MA. Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. *Pediatr Clin North Am*. 2004 Jun;51(3):539-79, vii. doi: 10.1016/j.pcl.2004.01.001. PMID: 15157585.
18. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Ninth edition, 2011, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 1728 pages. ISBN: 978-1-60831-708-0.
19. Trinh NTH, Hjorth S, Nordeng HME. Use of interrupted time-series analysis to characterise antibiotic prescription fills across pregnancy: a Norwegian nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2021 Dec 8;11(12):e050569. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050569. PMID: 34880014; PMCID: PMC8655575
20. Cantarutti A, Rea F, Franchi M, Beccalli B, Locatelli A, Corrao G. Use of Antibiotic Treatment in Pregnancy and the Risk of Several Neonatal Outcomes: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 30;18(23):12621. doi: 10.3390/ijerph182312621. PMID: 34886350; PMCID: PMC8657211.
21. Pilmis B, Jullien V, Sobel J, Lecuit M, Lortholary O, Charlier C. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jan;70(1):14-22.
22. Aliabadi T, Saberi EA, Motameni Tabatabaei A, Tahmasebi E. Antibiotic use in endodontic treatment during pregnancy: A narrative review. *Eur J Transl Myol*. 2022 Oct 20;32(4):10813. doi: 10.4081/ejtm.2022.10813.
23. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1319-27. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61203-9. Epub 2008 Sep 17. PMID: 18804276.
24. Yefet E, Salim R, Chazan B, Akel H, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2014 Nov;69(11):681-94.
25. Turner J, Muraoka A, Bedenbaugh M, Childress B, Pernot L, Wiencek M, Peterson YK. The Chemical Relationship Among Beta-Lactam Antibiotics and Potential Impacts on Reactivity and Decomposition. *Front Microbiol*. 2022 Mar 24;13:807955. doi: 10.3389/fmicb.2022.807955. PMID: 35401470; PMCID: PMC8988990.

26. Aloisio I, Quagliariello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D, Corvaglia LT, Faldella G, Di Gioia D. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016;100(12):5537–5546. doi:10.1007/s00253-016-7410-2.
27. Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel C, Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities, 1980-1996. *Teratology.* 2001 May;63(5):176-85. doi: 10.1002/tera.1032. PMID: 11320528.
28. Witt A, Sommer EM, Cichna M, Postlbauer K, Widhalm A, Gregor H, Reisenberger K. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Mar;188(3):816-9. doi: 10.1067/mob.2003.171. PMID: 12634663.
29. Daniels J.P., Gray J., Pattison H.M., Gray R., Hills R.K., Khan K.S. Intrapartum tests for group B streptococcus: Accuracy and acceptability of screening. *BJOG.* 2011;118:257–265. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02725.x.
30. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: A systematic review. *Pediatrics.* 2011;. doi: 10.1542/peds.2010-2092.
31. Heelan J.S., Hasenbein M.E., McAdam A.J. Resistance of group B streptococcus to selected antibiotics, including erythromycin and clindamycin. *J. Clin. Microbiol.* 2004;. doi: 10.1128/JCM.42.3.1263-1264.2004.
32. Rao G.A., Mann J.R., Shoaibi A., Bennett C.L., Nahhas G., Sutton S.S., Jacob S., Strayer S.M. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann. Fam. Med.* 2014;12. doi: 10.1370/afm.1601.
33. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA.* 2019 Jan 15;321(2):188-199. doi: 10.1001/jama.2018.19283.
34. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJ. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Dec;24(8):762-71. doi: 10.1111/pai.12153. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24299467; PMCID: PMC3995010.
35. Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., Sjolund-Karlsson M., Jansson J.K., Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One.* 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0009836.
36. Viel-Theriault I, Fell DB, Grynspan D, Redpath S, Thampi N. The transplacental passage of commonly used intrapartum antibiotics and its impact on the newborn management: A narrative review. *Early Hum Dev.* 2019 Aug;135:6-10. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.020.
37. Kim J, Hemachandran S, Cheng AG, Ricci AJ. Identifying targets to prevent aminoglycoside ototoxicity. *Mol Cell Neurosci.* 2022 May;120:103722. doi: 10.1016/j.mcn.2022.103722.

38. Fobe C, Van Grambezen B, Moniotte S, Vo C, Dussart A, Danhaive O, Piersigilli F. Torsade de pointe due to QT prolongation following erythromycin administration in a preterm infant. *Acta Cardiol.* 2022 Sep;77(7):597-601. doi: 10.1080/00015385.2021.1968153.
39. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 5;(12):CD000246. doi: 10.1002/14651858.CD000246.pub2.
40. Abstracts from the American College of Clinical Pharmacy 2016 Virtual Poster Symposium First published: 21 July 2016<https://doi.org/10.1002/phar.1782>
41. Atladóttir HÓ, Henriksen TB, Schendel DE, Parner ET. Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics.* 2012 Dec;130(6):e1447-54. doi: 10.1542/peds.2012-1107
42. Gamberini C, Donders S, Al-Nasiry S, Kamenshchikova A, Ambrosino E. Antibiotic Use in Pregnancy: A Global Survey on Antibiotic Prescription Practices in Antenatal Care. *Antibiotics (Basel).* 2023 Apr 29;12(5):831. doi: 10.3390/antibiotics12050831.
43. Wei HX, Wei SS, Lindsay DS, Peng HJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-Toxoplasma gondii Medicines in Humans. *PLoS One.* 2015 Sep 22;10(9):e0138204. doi: 10.1371/journal.pone.0138204.
44. Martino D.J., Prescott S.L. Silent mysteries: Epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy.* 2010;. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02186.x.
45. Viel-Theriault I, Fell DB, Grynspan D, Redpath S, Thampi N. The transplacental passage of commonly used intrapartum antibiotics and its impact on the newborn management: A narrative review. *Early Hum Dev.* 2019 Aug;135:6-10. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.020.

Бактеріальний вагіноз та вагітність

Бактеріальний вагіноз (БВ) – відносно новий термін, який визначається як загальний інфекційний вагінальний синдром у жінок та виділяється у окрему нозологічну форму, при якому відсутні патогенні збудники, ознаки запалення слизової оболонки, але спостерігаються піхвові виділення з неприємним запахом. За міжнародною класифікацією хвороб БВ належить до розподілу «Вагініти».

Тобто БВ – дисбактеріоз вагінальної мікробіоти, клінічний незапальний синдром, при якому відбувається зміна екосистеми піхви та заміщення домінуючих у мікрофлорі вагіни мікроорганізмів роду *Lactobacillus* асоціацією різних бактерій, переважно облігатно-анаеробних організмів, таких як *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma hominis* та інші, що обумовлює збільшення рН піхви.

Особливе значення при оцінці піхвового мікрообіоценозу має загальна кількість колоніє утворюючих одиниць (КУО) в 1 мл секрету. У здорових жінок вона складає 10^7 – 10^8 КУО/мл, серед якої більше 90% припадає на лактобактерії, а умовно-патогенні мікроорганізми (бактерії, віруси, найпростіші, гриби) знаходяться в незначній концентрації. Мікроби нормальної флори піхви є представниками при БВ, але різко підвищується їх кількість та порушується співвідношення аеробів та анаеробів у співвідношенні 1:100 (в нормі 1:5), тому кількість КУО коливається від 10^9 до 10^{12} в мл.

Доказано, що захист від інфекції обумовлений дією лактобактерій, які продукують перекис водню, і таким чином підтримують кисле рН (3,8–4,2) у середовищі статевого тракту здорової жінки, блокуючи рецептори адгезії для сторонніх мікроорганізмів; конкуруючи із екзогенної інфекцією за харчові субстанції; стимулюючи рухливості епітелію слизового шару піхви і проце-

су його оновлення шляхом продукції жирних кислот, перекисів та бактеріоцидів; індукуючи імунну відповідь по відношенню до патогенних мікроорганізмів за рахунок продукції стимуляторів імуногенезу, активаторів фагоцитарної й ферментативної активності.

Домінування *Lactobacillus* spp. асоційоване з високою часткою лактофлори та низькою кількістю умовно-патогенних мікроорганізмів в мікробіоцинозі піхви, що дозволяє розглядати переважання даного виду як сприятливий фон для підтримки нормоцинозу. Також відомо, що у 96% здорових жінок *Lactobacillus* spp. здатні продукувати перекис водню при взаємодії з пероксидазою цервікального слизу тим самим викликати більше пригнічення росту і розмноження облігатних анаеробів та умовно-патогенних мікроорганізмів.

Механізм дії лактобактерій на організм жінки, вивчений методом молекулярної біології, полягає в забезпеченні колонізаційної резистентності вагіни та інгібуванні умовно-патогенної мікрофлори, формуючи екологічний бар'єр і забезпечуючи колонізаційну резистентність слизових оболонок геніталій.

До механізмів антагоністичної дії лактобактерій відносять:

- конкуренцію з умовно-патогенними мікроорганізмами за поживні речовини;
- наявність рецепторів адгезії;
- продукування антагоністично активних речовин;
- стимулювання захисних систем хазяїна;
- елімінація патогенів;
- елімінація токсинів та інших речовин із організму.

Лактобактерій утворюють біологічно активні речовини з широким спектром антимікробної дії (гельветицин, ацидоцин, лактобrevин, булгарицин, лактоцини В, F, I, M, плантарицин) по відношенню до багатьох патогенів, які інгібують ріст, розмноження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів при нейтральному та низькому рН середовищі.

При БВ підвищується рН вагінального вмісту, що обумовлює збільшення концентрації ди- та поліамінів, різноманітних ферментів (муцинази, сіалідази, колагенази, протеази, фосфоліпази

A2 та C), органічних кислот, які швидко руйнують захисний шар слизу піхви, сприяючи прикріпленню бактерій до епітеліальних клітин та подальшому їх проникненню, тим самим викликаючи пригнічення імунітету, зниження неспецифічної резистентності у цих пацієнток та рецидивуванню процесу.

Стан гуморального та клітинного імунітету впливають на аспекти вагінальної екології у жінок. Посилення трофічних і проліферативних реакцій епітеліальних клітин при взаємодії лактобактерій з макрофагом стимулює продукування IL-10 і IL-12 та є одним із механізмів протизапальної дії лактобактерій.

В свою чергу секреторний імуноглобулін А (sIgA), який знаходиться на поверхні слизової оболонки піхви, становить основу місцевої несприятливості і перешкоджає патогенам проникати в глибокі шари тканин, активуючи каскад комплементу у винищенні чутливих мікроорганізмів, активізуючи поглинання мікроорганізмів фагоцитами та блокуванням адгезії мікроорганізмів до епітеліальних клітин, нейтралізуючи їх біологічну активність.

Клітинний імунітет представлений Т-лімфоцитами має місце у вигляді хелперної відповіді Th-1 або Th-2. Функція Th-1 клітин активується IL-12 і направлена на продукцію IL-2 і γ -інтерферона, інгібуючих синтез антитіл. Th-2 клітини активуються IL-4 і продукують інтерлейкіни, які стимулюють гуморальну імунну відповідь, інгібуючи клітинну імунну відповідь, що обумовлює нормальний мікробіоценоз у піхві.

Визначено, що при БВ лише у 35% жінок виділяють *Lactobacillus spp.* і тільки 11% з них є пероксидпродукуючими, тому значне зниження концентрації лактобацил та підвищення рН вагінального середовища відбувається за рахунок дії сукупності декількох патогенних мікроорганізмів, що сприяє розвитку інших умовно-патогенних мікробів обумовлюючи полімікробний характер захворювання.

З'ясовано, що при БВ спостерігається адгезії мікробів до слизових оболонок (цитоадгезія), за допомогою якої мікроорганізми колонізують слизові оболонки, що є початковим етапом в патогенезі захворювання, викликаного патогенними або умовно-патогенними мікроорганізмами.

На процес адгезії та колонізації органів впливає:

1. Стан поверхневих структур бактерій, які містять лектини, медіатори адгезії;
2. Біологічно-активні сполучення, утворених клітинами та органами хазяїна (*Lactobacillus fermentum* виділяє активний компонент – протеїн з високою антиадгезійною активністю, який інгібує адгезію ряду умовно-патогенних бактерій (наприклад, *Enterococcus faecalis*);
3. Структура слизової оболонки впливає на десквамацію епітеліальних клітин, складу та кількості муцину, метаболізму мукозного епітелію, глікогену вагінального епітелію та ін;
4. Імунні механізми, а саме вміст секреторних імуноглобулінів, (насамперед IgA (sIgA)), макрофагів, комплементу, лізоциму, лактоферрину та інших бактерицидних субстанцій.

Точна етіологія БВ досі невідома, але сучасні дані свідчать про те, що формування біоплівки з *Gardnerella vaginalis* важливе для переходу від нормальної мікрофлори піхви до БВ. На тлі різкого зменшення резидентної лактофлори виникає симбіоз ряду умовно-патогенних бактерій, кількість яких перевищує в десятки і сотні тисяч разів їх відсоток у складі нормального мікробіоценозу піхви. Також методом полімеразної ланцюгової реакції визначено, що у жінок з БВ існують раніше не культивовані бактерії, включаючи бактерії, асоційовані з БВ (БАБВ) 1-го, 2-го і 3-го і виду *Sneathia*, які складно культивуються тому їхня взаємодія з антибіотиками невідома.

Причини, які викликають порушення нормальної мікрофлори піхви:

- зміни гормонального фону жінки;
- зміни стану місцевого імунітету (зниження імуноглобуліну А, циркулюючих імунних комплексів, С3-комплемента, підвищення імуноглобуліну G);
- мікробний антагонізм;
- лікування антимікробними препаратами (в першу чергу, місцево);
- застосування імунодепресантів, цитостатиків;
- променева терапія;

- ендокринна патологія, в першу чергу, цукровий діабет;
- оперативні втручання;
- наявність запальних захворювань статевих органів (сексуальна поведінка);
- вроджені вади статевих органів;
- шкідливі звички – алкоголізм, тютюнопаління, наркоманія;
- гіпо- та авітамінози, недостатнє харчування;
- анемії;
- застосування контрацептивів (використання внутрішньо-маткової спіралі, застосування сперміцидів);
- дисбіоз кишківника;
- уrogenітальні інфекції (хламідіоз, герпес, цитомегаловірус та інші);
- гострі та хронічні стреси;
- алергічні захворювання;
- расова приналежністю (африканська раса);
- статева активність;
- вагінальні спринцювання.

Тобто при БВ на тлі пониження колонізаційної резистентності і змін місцевого імунітету умовно-патогенні і патогенні мікроорганізми та продукти їх життєдіяльності провокують розвиток патології вже інфекційно-запального характеру, виникнення висхідної інфекції, а також розвитку запалення у статевому партнері. Слід зазначити, що БВ не вважається інфекцією що передається статевим шляхом (ІПСШ), але це захворювання пов'язане із сексуальною активністю.

Серед вагітних у різних країнах світу частота БВ варіює від 10 до 40% та характеризується персистуючим перебігом, що впливає на психологічний статус жінки й призводить до потенційно серйозних наслідків як на індивідуальному, так і на популяційному рівні. Так, результати дослідників США показали, що популяційний ризик передчасних пологів у зв'язку з БВ становить близько 30% і оцінюється щорічно в 1 мільярд долларів США.

За даними досліджень, при БВ частота передчасних пологів складає 40%, передчасних розривів плодових оболонок – 10%.

Визначено, що на фоні БВ при вагітності виникають дис-

функція плаценти та порушення росту плода, хоріоамніоніт, післяпологовий ендометрит, інфікуванням рани після кесаревого розтину, післяопераційна інфекція, а також субклінічні прояви запальних захворювань тазових органів.

Відомо також, що у 50–55% жінок із бактеріальним вагінозом визначається дисбактеріоз кишечника, що свідчить про єдиний дисбіотичний процес в організмі пацієнок.

Діагностика БВ:

За даними European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI), World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge (2018)

- 1) **Мікроскопія пофарбованого за Грамом** препарату є еталонним методом діагностики БВ.
 - а) Оцінка за шкалою Nugent.

Вона використовується як золотий стандарт для досліджень і заснована на оцінці вмісту бактеріальних морфотипів в пофарбованому за Грамом піхвовому мазку.

Оцінка варіює від 0 до 10:

- показник < 4 є нормальним,
- показник 4–6 – проміжним,
- показник > 6 свідчить про БВ.

- б) Критерії Hay–Ison.

Він також заснований на результатах мазка, пофарбованого за Грамом.

- Ступінь 0: не належить до БВ, при мікроскопії виявляють одні лише епітеліальні клітини, без лактобацил, що вказує на недавню антибіотикотерапію.
- Ступінь 1 (нормальний): переважають морфотипи *Lactobacillus*.
- Ступінь 2 (проміжний): змішана флора з деякою кількістю лактобацил, але також наявні морфотипи *Gardnerella* або *Mobiluncus*.
- Ступінь 3 (БВ): переважно морфотипи *Gardnerella* та/або *Mobiluncus*, ключові клітини. Лактобацил мало або вони відсутні.
- Ступінь 4: не відноситься до БВ, виявляють тільки грампо-

зитивні коки, без лактобацил (флора відповідає аеробному вагініту).

2) **Клінічні критерії Amsel** для діагностики БВ.

Наявність трьох із чотирьох критеріїв обов'язкова; оскільки три критерії є клінічними, можливо діагностувати БВ без мікроскопії або використання мікробіологічного дослідження. У порівнянні з пофарбованим за Грамом мазком наявність трьох з чотирьох клінічних критеріїв має чутливість 60–72% у діагностиці БВ.

Клінічні критерії:

1. Гомогенні сіро-білі виділення (більше 150 мл).
2. рН вагінальної рідини $> 4,5$ (виміряний за допомогою рН-паперової смужки).
3. Рибний запах (якщо не визначається, потрібно додати кілька крапель 10% КОН до вагінальної проби).
4. При нативній мікроскопії наявні ключові клітини ($>20\%$ всіх епітеліальних клітин).

3) **Інші методи діагностики БВ**

Додатково до критеріїв Amsel існують комерційні швидкі тести для діагностики БВ. Тест OSOM BV Blue (Sekisui Diagnostics, Framingham, MA, США) – тест на рівень сіалідази у вагінальних виділеннях, має чутливість 91,7% порівняно з мікроскопією. Швидкий тест Affirm VP III вагінальна панель BD MAXTM (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, штат Нью-Джерсі, США) – аналіз на ампліфікацію нуклеїнових кислот на основі мікробіомів, який виявляє БВ, трихомонади та декілька видів кандид. Виробник зазначає чутливість 90,7% для діагностики БВ.

Швидкий тест FemExam Test Card (Cooper Surgical) визначає рН вагінальних виділень, присутність триметиламіну (продукту метаболізму *G. vaginalis*) та пролін амінопептидази. Чутливість цього тесту складає 91%, а специфічність – 61%, порівняно з мікроскопією вагінальних виділень з оцінкою за критеріями Nugent.

Експертна рада керівництва рекомендує мікроскопію з використанням критеріїв Hay-Ison як найкращий сучасний тест для діагностики БВ. Сила рекомендації – клас I, якість доказів – клас A.

Шкала оцінки БВ

Фонова бактеріальна флора Незначна Невелика кількість колиформних бактерій Коки та ланцюги коків	0 1 2
Лактобацили Переважають Зниження вмісту	0 1 2
Всі лейкоцити < 10 видимі ≤ 10 на епітеліальну клітину > 10 на епітеліальну клітину	0 1 2
Токсичні лейкоцити Відсутні або рідкісні ≤ 50% від усіх лейкоцитів > 50% від усіх лейкоцитів	0 1 2
Парабазальні клітини Відсутні ≤ 10% всіх епітеліальних клітин > 10% всіх епітеліальних клітин	0 1 2

Клінічні прояви БВ не мають характерних ознак, переважно жінки скаржаться на значні вагінальні виділення, з неприємним запахом «гнилої риби» (наслідок метаболізму гарднерелла виробляє летючі аміни). Ознаки запалення піхви відсутні, що дозволяє диференціювати бактеріальний вагінозу із вагінітом.

Ознаки	Нормальний стан	Бактеріальний вагіноз	Кандидоз	Трихомоніаз
Тип вагінальних виділень	Утворюються згортки	Гомогенні сливкоподібні	Творожкові Виділення	Гомогенні пінисті
pH	< 4,5	> 4,5	< 4,5	<4,5
Аміачний запах	Відсутній	Присутній	Відсутній	Присутній або відсутній
Ключові клітини	Відсутні	Присутні	Відсутні	Присутні

Трихомонади	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Присутні
Дріжде-подібні спори	Відсутні	Відсутні	Присутні	Відсутні
Лактобацили	Присутні	Відсутні	Присутні	Присутні або відсутні
Запалення	Відсутні	Відсутні	Присутні	Присутні

Диференційно-діагностичні критерії вагінальних виділень
Симптоми і ознаки при різних причинах
вагінальних виділень

Бактеріальний вагіноз	Вульвовагінальний кандидоз	Трихомоніаз
Близько 50% пацієнок не мають симптомів	Близько 60% жінок колонізовані. Симптоми відзначаються у небагатьох із них	10-50% жінок асимптомні, 5-15% не мають патологічних ознак
Виділення у вигляді тонкого білого нальоту на стінках піхви і присінку піхви	Виділення, можуть бути нерясними та без запаху	Виділення з неприємним запахом у 70%, пінисті виділення жовтого кольору в 10-30%
Неприємний рибний запах	Біль, свербіж у піхві й еритема	Свербіж / подразнення в піхві й еритема
Вагініт відсутній	Тріщини на слизовій оболонці піхви Легка диспареунія Ураження шкіри пахової ділянки Набряк слизової оболонки піхви	Дизурія Зрідка дискомфорт униз живота Вагініт У 2% випадків – «полунічна шийка матки», видима неозброєним оком

Показання до лікування БВ:

- наявність симптомів;
- позитивна пряма мікроскопія з симптомами або без них у деяких вагітних (в яких в анамнезі були ідіопатичні передчасні пологи або викидень у другому триместрі вагітності);
- БВ у жінок, в яких заплановані гінекологічні хірургічні або інвазивні діагностичні процедури;
- факультативно (не обов'язково): позитивна пряма мікроскопія в жінок без симптомів; такі жінки можуть повідомити про припинення виділень після лікування.

Принципи лікування БВ за рівнем доказової медицини.

1. Вагітним жінкам із симптомами захворювання рекомендується тестування та лікування бактеріального вагінозу. Діагностичні критерії однакові для вагітних і невагітних жінок (IA).
2. Лікування антибіотиками з пероральним або вагінальним шляхом введення є прийнятним для вагітних жінок з симптомами бактеріального вагінозу і з низьким ризиком несприятливих акушерських результатів (IA).
3. Безсимптомні жінки і жінки без визначених факторів ризику передчасних пологів не повинні підлягати рутинному скринінгу або лікуванню бактеріального вагінозу (IB).
4. Жінкам з підвищеним ризиком передчасних пологів рутинний скринінг і лікування бактеріального вагінозу є показаним (IB).

Відповідно до рекомендацій Центрів з контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention – CDC) та ACOG, обстеженню та лікуванню підлягають усі жінки з клінічною симптоматикою БВ при вагітності, тому що данне захворювання пов'язане з несприятливими наслідками вагітності, включаючи передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи, внутрішньо-амніотичну інфекцію, післяпологовий ендометрит, та інфікування післяопераційної рани після кесаревого розтину.

Слід зазначити, що у вагітних групи високого ризику щодо передчасних пологів за відсутності скарг та явних клінічних проявів

БВ з метою зниження ризику розвитку інфекційних ускладнень і акушерсько-гінекологічної патології теж проводять лікування.

При лікуванні бактеріального вагінозу класично застосовують двохетапну схему терапії, принципом якої є пригнічення патогенної флори антибактеріальними препаратами з подальшим відновленням вагінальної мікрофлори пробіотиками. Контроль лікування проводиться після закінчення другого етапу.

На першому етапі можна проводити терапію метронідазолом та кліндаміцином, так як вони мають низький ризик під час вагітності хоча препарати й проникають через плаценту, але немає доказів їх тератогенності або мутагенних ефектів на плід, що було продемонстровано у кількох крос-секційних дослідженнях по типу випадок-контроль та когортних дослідженнях вагітних жінок. Тобто терапія метронідазолом і кліндаміцином має низький ризик під час вагітності.

Дані досліджень щодо використання тинідазолу та секнідазолу при вагітності свідчать, що така терапія має помірний ризик. Таким чином, слід уникати використання цих препаратів під час вагітності.

При терапії БВ матері метронідазолом, препарат виділяється з грудним молоком, але доказано, що при цьому немовлята на грудному вигодовуванні отримують метронідазол у дозі, що менше, ніж та, що використовується для лікування інфекцій у новонароджених, хоча активний метаболіт збільшує загальну експозицію у немовлят. Рівні препарату та метаболіту визначаються у плазмі крові новонароджених, але залишаються меншими, ніж рівні у плазмі крові матері, тобто не виявлено жодних доказів побічних ефектів, пов'язаних з метронідазолом. Але вважають, що менші дози призводять до нижчих концентрацій в грудному молоці і вважаються сумісними з грудним вигодовуванням.

Рекомендовані схеми лікування БВ при вагітності.

- Метронідазол 500 мг перорально двічі на добу протягом 7 днів; або Метронідазол гель (0,75%) інтравагінально один раз на добу впродовж 5 днів;
- Кліндаміцин крем (2%) інтравагінально один раз на добу протягом 7 днів.

Альтернативні схеми лікування БВ при вагітності

- Метронідазол 250 мг перорально тричі на добу протягом 7 днів;
- Кліндаміцин 300 мг перорально двічі на добу протягом 7 днів.

Після етіотропного лікування БВ відновлюють біоценоз піхви у вигляді місцевого використання біопрепаратів – еубіотиків.

Подальше спостереження European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge (2018)

При БВ спостереженню підлягають тільки жінки з персистуючими симптомами. Якщо лікування призначається під час вагітності для зниження ризику передчасних пологів, повторну діагностику необхідно провести через один місяць і запропонувати подальше лікування при рецидиві БВ.

Література:

1. Бойко Г.Б. (2012) Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. Укр. мед. часопис, 5(91): 91–93.
2. Коньков Д.Г., Адамчук Н.В., Кливак В.В. Особливості комплексної терапії бактеріального вагінозу у вагітних із порушенням затульної функції 65 шийки матки. Репродуктивна ендокринологія. 2020;4(54):59–65, doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.55-62
3. Наказ МОЗ України від 15.12.2022 № 2264 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення»
4. Alhasan MM, Cait AM, Heimesaat MM, Blaut M, Klopffleisch R, Wedel A, Conlon TM, Yildirim AÖ, Sodemann EB, Mohn WW, Bereswill S, Conrad ML. Antibiotic use during pregnancy increases offspring asthma severity in a dosedependent manner. Allergy. 2020 Aug;75(8):1979-1990. doi: 10.1111/all.14234
5. Amir M, Brown JA, Rager SL, Sanidad KZ, Ananthanarayanan A, Zeng MY. Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy. Microorganisms. 2020;8(12):1996. doi:10.3390/microorganisms8121996
6. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, Prins JM, Koeijers J, Verbon A, Stobberingh E, Geerlings SE. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. Arch Intern Med. 2012 May 14;172(9):704-12. doi: 10.1001/archinternmed.2012.777,
7. Callahan, B.J.; DiGiulio, D.B.; Goltsman, D.S.A.; Sun, C.L.; Costello, E.K.;

- Jeganathan, P.; Biggio, J.R.; Wong, R.J.; Druzin, M.L.; Shaw, G.M.; et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of us women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, 9966–9971; doi:10.1073/pnas.1705899114
8. Cao, B.; Stout, M.J.; Lee, I.; Mysorekar, I.U. Placental microbiome and its role in preterm birth. *Neoreviews* 2014, 15, e537–e545, doi:10.1542/neo.15-12-e537
 9. Colonna C., Steelman M. (2020) Amsel Criteria. *StatPearls*, Jul. 13.
 10. Daskalakis GJ, Karambelas AK. 2017. Vaginal probiotic administration in the management of preterm premature rupture of membranes. *Fetal Diagn Ther.* 42(2):92-98. doi:10.1159/000450995
 11. Daskalakis GJ, Karambelas AK. 2017. Vaginal probiotic administration in the management of preterm premature rupture of membranes. *Fetal Diagn Ther.* 42(2):92-98. doi:10.1159/000450995
 12. Elshaghabe F. M. F., Rokana N., Gulhane R. D. Bacillus as potential probiotics status, concerns and future perspectives *Front. Microbiol.* 2017. 8. 1490.
 13. Han C., Wu V., Fan A. et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis. *Arch. Gynecol Obstet.* 2015; 29(2): 251-257.
 14. Isaevska E, Popovic M, Pizzi C, Fiano V, Rusconi F, Merletti F, Richiardi L, Maule M. Maternal antibiotic use and vaginal infections in the third trimester of pregnancy and the risk of obesity in preschool children. *Pediatr Obes.* 2020 Aug;15(8):e12632. doi: 10.1111/ijpo.12632
 15. Kira E.F., Korshakova N. Yu. Open randomized placebo-controlled study of the effectiveness and safety of monotherapy of bacterial vaginosis by vaginal application of lactic acid. *Akusherstvo i Ginekologija.* 2018; 5: 96-100 doi:10.18565/aig.2018.5.96-101
 16. K. Peebles, J. Velloza, J. E. Balkus, R. S. McClelland, and R. V. Barnabas, “High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Sex. Transm. Dis.*, vol. 46, no. 5, pp. 304–311, May 2019, doi: 10.1097/OLQ.0000000000000972
 17. Lamont RF, Møller Luef B, Stener Jørgensen J. Childhood inflammatory and metabolic disease following exposure to antibiotics in pregnancy, antenatally, intrapartum and neonatally. *F1000Res.* 2020 Feb 25;9:F1000 Faculty Rev-144. doi: 10.12688/f1000research.19954.1
 18. MacIntyre, D.A.; Chandiramani, M.; Lee, Y.S.; Kindinger, L.; Smith, A.; Angelopoulos, N.; Lehne, B.; Arulkumaran, S.; Brown, R.; Teoh, T.G.; et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci. Rep.* 2015, 5, 8988; doi:10.1038/srep08988
 19. Mortaki D, Gkegkes ID, Psomiadou V, Blontzos N, Prodromidou A, Lefkopoulos F, Nicolaidou E. 2019. Vaginal microbiota and human papillomavirus: a systematic review. *Journal of the Turkish German Gynecology Association.* doi:10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0051
 20. Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsæter A-L et al. 2018. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. *BMJ Open* 8:e018021. doi:10.1136/bmjopen-2017-018021 69

21. Paul, H., Bomhof, M., Vogel, H. et al. Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats. *Sci Rep* 6, 20683 (2016). doi:10.1038/srep20683
22. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. (2018) 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge.
23. Stout, M.J.; Zhou, Y.; Wylie, K.M.; Tarr, P.I.; Macones, G.A.; Tuuli, M.G. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017, 217, e351–e356; doi:10.1016/j.ajog.2017.05.030
24. Vedmedovska, N.; Rezeberga, D.; Donder, G.G.G. Is abnormal vaginal microflora a risk factor for intrauterine fetal growth restriction? *Asian Pac. J. Reprod.* 2015, 4, 313–316; doi:10.1016/j.apjr.2015.07.010
25. USPSTF (2020) Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Persons to Prevent Preterm Delivery. Clinician Summary of USPSTF Recommendation, *Apr. Int. J. STD. AIDS*, 29(13): 1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451.Посилання: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-198461-bakterialnij-vaginoz-suchasnij-stan-problemi-ta-oglyad-ostannih-mizhnarodnih-gajdlajniv)

Схеми антибактеріальної терапії БВ при вагітності

Рекомендовані

- Метронідазол 500 мг перорально двічі на добу протягом 7 днів;
- Метронідазол гель (0,75%) інтравагінально один раз на добу впродовж 5 днів;
- Кліндаміцин крем (2%) інтравагінально один раз на добу протягом 7 днів

Альтернативні

- Метронідазол 250 мг перорально тричі на добу протягом 7 днів;
- Кліндаміцин 300 мг перорально двічі на добу протягом 7 днів

Гемолітичний стрептокок групи В та вагітність

Стрептокок групи В (СГБ) або *Streptococcus agalactiae* наразі залишається провідною причиною неонатальної інфекції. Вперше цей збудник було ідентифіковано у 1887 році як причину маститу великої рогатої худоби, 1934 року його було виділено з вагінальних виділень. 1938 року R.Fry описав кілька випадків неонатальної інфекції, асоційованих зі збудником, що за перебігом відрізнялись від інших випадків інфікування новонародженого. Згодом вагінальна колонізація СГБ була визначена як фактор ризику розвитку септичного стану у новонароджених, а ще пізніше – як фактор ризику і передчасних пологів. В 1970 роках Same висхідна інфекція є тим шляхом, за допомогою якого вагінальні бактерії переміщуються з піхви через шийку матки в матку та проникають у хоріон. Коли СГБ інфікує амніотичну порожнину або контактує з плацентою, збільшується ризик хоріоамніоніту, що власне і є індуктором передчасних пологів [4]. Особливо це стосується раннього передчасного розродження – до 34 тижнів, 10% таких пологів є асоційованими з колонізацією СГБ. Інфікування СГБ наразі залишається провідною причиною раннього неонатального сепсису – септичного процесу у новонародженого, що розвивається протягом першого тижня життя. Ця закономірність в світі зберігається попри широке впровадження тактики інтранатальної антибіотикопрофілактики (ІАП). Переважна більшість випадків інфікування відбуваються в пологах, як шляхом висхідного поширення інфекції з піхви на амніотичні оболонки, так і шляхом вдихання збудника при проходженні плодом пологових шляхів. Розвиток раннього неонатального сепсису є наслідком саме таких варіантів вертикальної передачі або їх поєднання, клінічними проявами його є сепсис, пневмонія, рідше менінгітом. Абсолютну більшість випадків раннього неонатального сепсису фіксують протягом перших 12-48 годин після народження. Пізній початок сепсису у новонародженого, після 7 дня життя, є наслідком горизонтальної передачі

збудника від матері та проявляється частіше бактеріємією та менингітом, рідше-інфекцією органів або м'яких тканин. Крім того, ІАП не дозволяє попередити розвиток пізнього неонатального (від 8 дня життя) та малюкового сепсису [15]. Остаточо не вивчено чинники, які сприяють інфекційній реалізації цієї колонізації, вони можуть лежати в площині імунної відповіді та мікробіоценозу піхви [1].

Близько половини вагітних, що є носіями СГБ, інфікують ним новонародженого в пологах. За відсутності ІАП у 1–2% цих новонароджених розвивається ранній неонатальний сепсис, серед них 72% стаються у доношених новонароджених [16]. Проте у недоношених є значно вищим показник ранньої неонатальної смертності, пов'язаної з стрептококовим сепсисом, сягаючи 19,2%, порівняно з доношеними (2,1%). Саме у недоношених новонароджених перебіг інфекційного процесу частіше супроводжується апное, необхідністю дихальної підтримки та лікування у відділенні реанімації.

Стрептокок групи В – це грампозитивна бета-гемолітична бактерія, яка виглядає як круглі або еліптичні ланцюжки коків, зазвичай у парах або коротких ланцюжках, з діаметром клітини приблизно 0,5–1,5 мкм. СГБ класифікується на основі його полісахаридних антигенів, ідентифіковано принаймні десять різних типів полісахаридних антигенів. СГБ зазвичай виявляють у вмісті травного та репродуктивного трактів людини та зазвичай ферментує вуглеводи з утворенням молочної кислоти та вуглекислого газу під час процесу бродіння. СГБ потребує культурального середовища, багатого компонентами крові для росту, інтенсивно росте в кислому середовищі з діапазоном рН 5–6,5 (2). СГБ чутливий до багатьох антибіотиків, але також може проявляти певну резистентність. Геном СГБ кодує багато факторів, пов'язаних із патогенністю, таких як капсульні полісахариди, поверхневі білки, гемолізини та ентеротоксини. Ці фактори відіграють важливу роль у патогенності та взаємодії з господарем [3].

Патогенні механізми СГБ включають декілька аспектів. Провідним з них є полісахаридна капсула СГБ, що допомагає бактеріям уникати атак імунної системи хазяїна та підвищує їх стійкість

до фагоцитуючих клітин, тим самим збільшуючи ймовірність зараження. Поверхневі білки СГБ також є важливою частиною його патогенних механізмів, оскільки мають властивість зв'язуватися з рецепторами на поверхні клітин-господарів, сприяючи бактеріальній адгезії та інвазії. Деякі поверхневі білки також демонструють мінливість, що ускладнює розпізнавання та усунення бактерій імунною системою. СГБ виробляє гемолізину, які можуть руйнувати мембрани клітин-господарів, що призводить до лізису клітин і подальшій бактеріальній інвазії та поширенню. СГБ також викликає запалення, стимулюючи імунні клітини господаря вивільняти медіатори запалення, що призводить до запалення та пошкодження тканин. Водночас бактерії можуть перешкоджати імунним реакціям господаря за допомогою різних механізмів, таких як пригнічення продукції цитокінів, ухилення від фагоцитозу імунними клітинами та розвиток резистентності.

Адгезія СГБ здатна реалізовуватись і на епітеліальних клітинах хоріону та амніотичного епітелію, що реалізується, зокрема, секрецією провідних прозапальних цитокінів. Саме гемолізину, ферменту, що визначає типові риси колонії збудника, належить провідна роль у втраті бар'єрної функції клітинами амніотичного епітелію. Крім того, гемолізін підвищує антиоксидантну активність збудника, надаючи йому резистентності до дії неспецифічної ланки імунітету. Інвазія збудника в амніотичну порожнину індукує запальну реакцію, що має результатом початок скоротливої активності матки. Whidbey C. et al. 2013 року показали більшу частоту виявлення штамів збудника з високою експресією гемолітичного пігменту у породіль з передчасними допологовим розривом оболонок [8].

Іншим важливим фактором патогенності СГБ є гіалуронідаза. Гіалуронова кислота є важливою компонентою позаклітинного матриксу, що відповідає за процеси клітинної міграції, клітинної взаємодії в рамках регуляції запалення. Крім порушення позаклітинного матриксу, руйнування гіалуронової кислоти має наслідком імуносупресивну дію дисахаридних складових. Саме цим пояснюють пригнічення запальної реакції, що не дозволяє попередити ураження плода збудником [9].

Внутрішньоутробна інвазія плода СГБ призводить до різноманітних несприятливих наслідків, включаючи пошкодження тканин, запалення, пневмонію, менінгіт, сепсис і смерть плода. СГБ може вражати кілька органів плода, включаючи легені, кров, печінку, селезінку та травний тракт. Синдром фетальної запальної відповіді з розвитком поліорганної недостатності може розвиватись і без інвазії збудника безпосередньо. Так, пошкодження легень плода також може бути спричиненим, як індукованим СГБ хоріоамніонітом, так і збільшенням концентрації цитокінів амніотичної рідини. Інвазія ж супроводжується пошкодженням тканин плода ще й за рахунок гемолізіну, гіалуронідази та інших факторів патогенності [10].

Поширеність інфекції, спричиненої СГБ, суттєво відрізняється в різних частинах світу, часто через фактори навколишнього середовища, клімат і наявність специфічних штамів, що може вплинути на сприйнятливість місцевого населення та ефективність регіональних стратегій охорони здоров'я [5]. Віковий розподіл, генетична схильність серед певних груп населення та соціально-економічні чинники можуть впливати на швидкість колонізації та інфікування СГБ, що призводить до відмінностей у захворюваності та результатах серед різних демографічних груп. Доступність і впровадження скринінгових і профілактичних заходів, таких як інтранатальна антибіотикопрофілактика (ІАП) у СГБ-позитивних вагітних жінок, значною мірою впливають на захворюваність неонатальних інфекцій, спричинених цим збудником [6].

Основним фактором ризику раннього неонатального сепсису є вагінально-ректальна колонізація матері СГБ на час пологів. Інші фактори ризику включають гестаційний вік менше 37 тижнів, дуже низьку вагу при народженні, тривалий розрив плодових оболонок, інтраамніотичну інфекцію, молодий вік матері, бактеріурія GBS та історія новонародженого з раннім стрептококовим сепсисом в попередніх пологах. Протягом будь-якого триместру СГБ виділений у зразках сечі в будь-якій кількості є свідченням значної вагінально-ректальної колонізації.

Виходячи з клінічної значимості інфекції та особливостей їх факторів патогенності, пошук оптимального методу виявлення

його одразу став актуальним питанням. Втім від моменту виявлення збудника основним методом визначення інфікування ним залишається бактеріологічний, матеріалом для якого у вагітних є ректальний або вагінальний мазок, а після народження – амніотичної рідини. Крім високої чутливості, цей метод має перевагу у вигляді можливості визначенні чутливості до антибіотиків.

Щоб збільшити ймовірність виділення культури СГБ, матеріал рекомендовано збирати одним тампоном спочатку з нижньої частини піхви без використання дзеркала, потім з анального сфінктера. Така методика забору матеріалу значно підвищує чутливість, у порівнянні з ізольованим посівом мазку з шийки матки та вмістом піхви [19].

Оскільки колонізація GBS під час вагітності є періодичною та змінною, прийняте наразі тестування в 35–37 тижнів вагітності, ймовірно, пропускає значну частину колонізації під час вагітності. Скринінговим способом для оцінки інфікування СГБ в пологах може стати виявлення ДНК збудника методом полімеразної ланцюгової реакції [7]. Перевагою цього методу є швидкість отримання результатів – 1–2 години, а недоліками – частка хибних результатів до 7–10% та необхідність спеціального оснащення, не доступного у кожному акушерському закладі.

Schrag SJ et al. (2002) показали, що стратегія універсального скринінгу культуральним методом для виявлення пацієток для проведення ІАП є ефективнішою, ніж призначення ІАП на основі факторів ризику або їх комбінації. На підставі цього, центр контролю захворювань (Center for diseases control and prevention – CDC) впровадив 2002 року рекомендації щодо проведення суцільного передпологового скринінгу, незалежно від планованого способу розродження. Виключення складають жінки, у яких при раніше проведених дослідженнях виявлено бактеріурію СГБ або в анамнезу було народження дитини з раннім неонатальним сепсисом, яким показана ІАП.

Дослідження показують, що найбільш чутливими результати скринінгу є в інтервалі 5 тижнів до народження. Якщо між обстеженням та пологами минає більше 5 тижнів, точність результатів стрімко знижується. 2010 року Центр контролю захворювань

CDC рекомендував проведення культурального скринінгу розпочинаючи з терміну 35 тижнів. Американський коледж акушерів і гінекологів 2020 року рекомендував проводити культуральний скринінг СГБ між 36 та 37 тижнями та 7 днями вагітності, обґрунтовуючи зміни двома факторами:

- розродження до 37 тижнів є передчасним та незалежно від результатів скринінгу вимагає проведення ІАП
- такий період обстеження охоплює чутливим результатом вагітних, у яких пологи починаються після 41 тижнів вагітності, частка таких жінок сягає 6%.

Вагітним, що мають запланований кесарський розтин, рекомендують обстеження на культуру СГБ в терміни 36 – 37 тижнів 6 днів. Це пояснюють можливістю початку пологів або розриву оболонок до запланованого часу розродження.

Розуміння патогенетичних механізмів інфікування GBS, поширеність збудника у вагітних, блискавичність розвитку неонатального сепсису стали причиною розвитку концепції ІАП. Впровадження схеми ІАП, розробка керівництв щодо тактики виявлення носійства СГБ дозволила знизити частоту раннього неонатального сепсису від 1,8 на 1000 новонароджених в 1990-і роки до 0,23 на 1000 новонароджених в 2015 [14].

Американська колегія акушерів та гінекологів 2020 року окреслює такі умови для оцінки необхідності ІАП

ІАП показано	ІАП не показано
<i>Материнський анамнез</i>	
Інфекція СГБ у новонародженого в попередніх пологах	Колонізація СГБ під час попередньої вагітності, за виключенням виявленого позитивного СГБ статусу в даній вагітності
<i>Теперішня вагітність</i>	
<ul style="list-style-type: none"> – позитивний СГБ статус, констатований в 36-37 тижнів або пізніше (за виключенням випадків кесарського розтину до початку пологової діяльності) – безсимптомна СГБ бактеріурія, виявлена в будь-якому триместрі вагітності 	<ul style="list-style-type: none"> – негативний СГБ статус, констатований в 36-37 тижнів або пізніше – розродження шляхом кесарського розтину до початку пологової діяльності, незалежно від СГБ статусу

<i>Чинники в пологах</i>	
<p>Невідомий на початок пологів СГБ-статус (відсутність обстеження або невідомий результат) та одне з наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Пологи до 37 тижнів вагітності – Час від розриву плодових оболонок 18 годин та більше – Гіпертермія в пологах 38,0°C та більше – Позитивний ПЛР тест на СГБ в пологах – Відомий позитивний СГБ статус в попередніх пологах 	<ul style="list-style-type: none"> – негативний СГБ статус, констатований в 36-37 тижнів або пізніше, незалежно від факторів ризику в пологах – невідомий СГБ статус, негативний ПЛР -тест та відсутність факторів ризику в пологах

Вибір препарату для ІАП базується на двосторонньому підході, що включає:

- зниження частоти колонізації СГБ у новонародженого, чого досягають відповідною концентрацією препарату в крові матері;
- зниження ризику неонатального сепсису, що потребує терапії новонародженого.

Саме за цими принципами обрано види, дози та кратність введення препарату.

Пеніцилін є препаратом першого вибору для ІАП, оскільки він має більш вузький, більш спрямований спектр антимікробної активності проти грампозитивних бактерій і меншу ймовірність індукції резистентності в інших вагінальних організмах. Він є препаратом першого вибору у жінок без даних про алергічну реакцію на пеніцилін. Поточні рекомендовані дози для бензилпеніциліну та ампіциліну були розроблені з метою досягнення відповідних рівнів препарату (вище мінімальної інгібуючої концентрації для СГБ) у крові плода та амніотичній рідині при мінімізації ризику токсичності для матері. Бензилпеніцилін вводять з початком пологової діяльності в дозі 5 млн довенно з повторенням 2,5 млн кожні 4 години до розродження. У разі недоступності бензилпеніциліну ІАП проводять довенним введенням ампіциліну в дозі 2 г з подальшим повторенням 1 г довенно кожні 4 години до розродження.

Ризик алергічної реакції на пеніцилін виключає можливість його застосування. Загалом, частота алергічної реакції на пеніциліни у вагітних не перевищує 2,7 випадка на 100 000 пологів. В такому випадку вибір препарату залежить від ступеню ризику алергічної реакції.

Низьким ризиком алергічної реакції є (одне з:)

- Вказівка на неспецифічні симптоми, пов'язані з застосуванням препарату, що не є алергічними – головний біль, травні розлади, вагініт
- Некропів'янковий макулопапілярний висип без системних проявів, пов'язаний з застосуванням препарату
- Свербіж без висипу, пов'язаний із застосуванням препарату
- Сімейна історія алергії на пеніцилін, але без власних епізодів алергії, або ці епізоди не є задокументованими

Слід зазначити, що 80-90% жінок, що свідчать про алергічні реакції на пеніциліни, їх не мають.

У таких пацієнток низького ризику препаратом вибору для проведення ІАП є цефазолін в дозі 2 г довенно з повторенням 1 г довенно кожні 8 годин до розродження. Загалом повідомляють про те, що 8-10% пацієнтів з алергією на пеніциліни демонструють гіперчутливість до цефалоспоринів, що є більш вираженим для препаратів першого та другого покоління, менш вираженим – для третього та четвертого покоління. Попри те, що цефазолін належить до першого покоління цієї групи препаратів, йому властива конфігурація з найменшою пересічною подібністю до пеніцилінів. Крім того, препарат демонструє високу інтенсивність накопичення в амніотичній рідині та плодовому кровоплині, а більшість штамів СГБ є чутливими до нього.

Високим вважають ризик алергічних реакцій на пеніцилін за наявності одного з епізодів, пов'язаного з прийомом пеніцилінів:

- Епізод IgE медіаторної реакції: висип із свербіжем, кропив'янка, жар негайно після введення препарату, гіпотензія, ангіоневротичний набряк, респіраторний дистрес та анафілаксія. Такі реакції розвиваються протягом першої години від введення препарату, вони супроводжують від 0,7% до 4% всіх курсів призначеного препарату пеніцилінового ряду.

- Повторні алергічні реакції
- Реакції на різні препарати β -лактамного ряду
- Позитивна алергічна проба на пеніциліни
- Рідкісні тяжкі віддалені шкірні або системні реакції: еозинофілія, індукований ліками синдром гіперчутливості, синдром Стівена–Джонса, токсичний епідермальний некроліз.

Слід зазначити, що проведення алергічної проби на пеніциліни є доступним під час вагітності, що може допомогти з визначенням ступеню ризику.

Про високий ризик алергічних реакцій в більшості випадків є відомо в час набору матеріалу для культурального дослідження, тому необхідно провести визначення чутливості до антибактеріального препарату. Інформація про культуру, що є чутливою до кліндаміцину, дає підстави обрати для ІАП кліндаміцин в дозі 900 мг довенно, повторно кожні 8 годин до розродження.

Дослідження показали, що призначення кліндаміцину для ІАП дозволяє досягнути терапевтичних концентрацій в материнському та пуповинному кровоплинні, але проблемою залишається висока частота резистентності до нього GBS, що перевищує 20% [19].

Якщо збудник є нечутливим до кліндаміцину, то для ІАП рекомендовано проводити шляхом довенної інфузії ванкоміцин в дозі 20 мг/кг ваги кожні 8 годин до розродження. Разова доза не може перевищувати 2 г, тривалість інфузії має бути не меншою 1 години, або швидкість не більше 500 мг/30 хв, якщо доза є більшою 1 г.

Застосування ванкоміцину в традиційному дозуванні (1 г кожні 12 годин) не забезпечує достатню терапевтичну концентрацію в плодовому кровоплинні, дослідженнями Onwuchuruba C. et al. (2014) було показано, що інфузія його саме в залежній від ваги дозі забезпечує достатнє проникнення до амніотичної порожнини та плода. Істотним обмеженням в широкому застосуванні ванкоміцину є швидке формування резистентності до нього. Зокрема, ванкоміцин чутливі ентерококи є проблемою системи охорони здоров'я, виступаючи провідним збудником інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги [20].

Перші версії керівництв з попередження СГБ рекомендували

поряд з кліндаміцином ще й еритроміцин для пацієток з алергічними реакціями на пеніциліни. Втім наразі майже 50% штамів СГБ демонструють резистентність до еритроміцину. Крім того, еритроміцин погано проходить через плацентарний бар'єр, не забезпечуючи належної концентрації в плодовому кровоплинні.

Якщо ризик алергічної реакції на пеніцилін оцінити неможливо, керівництво ACOG рекомендує кілька варіантів дій

- проведення проби на пеніциліни з оцінкою ризику
- застосування цефалоспоринової
- застосування кліндаміцину, якщо культура чутлива до нього
- застосування ванкоміцину, якщо культура нечутлива до кліндаміцину.

У випадку розриву плодових оболонок або початку пологів до запланованого часу абдомінального розродження до профілактики операційних ускладнень додають одну дозу препарату для профілактики СГБ інфікування, або застосовують препарат, що поєднує ці властивості. Таким вимогам відповідає цефазолін. Відкладати кесарський розтин для введення додаткових доз антибіотиків лише для профілактики СГБ не показано.

Було показано, що інтервал 2 години від введення антибактеріального препарату зменшує кількість вагінальних колоній СГБ та відповідно частоту клінічного діагнозу раннього неонатального сепсису [21]. Дослідження вимірювання ефекту пеніциліну, ампіциліну, цефазоліну та ванкоміцину на вагінальну колонізацію матері та дослідження швидкості проникнення антибіотиків у амніотичну рідину та пуповинну кров разом свідчать про те, що ці антибіотики швидко зменшують кількість колоній СГБ у матері та досягають бактерицидних рівнів у амніотичній рідині та пуповинній крові протягом 2 годин після введення матері. Подібний залежний від часу (на відміну від дозозалежного) ефект на вагінальну колонізацію СГБ також була продемонстровано для ванкоміцину зі значним зниженням кількості колоній порівняно з початковим рівнем у материнських культурах під час пологів через 2 години після першої внутрішньовенної дози ванкоміцину. Показано, що ця тенденція зберігається на кожному наступному 2-годинному інтервалі культивування [18].

В ретроспективному когортному дослідженні, тривалість прийому антибіотиків під час пологів для профілактики СГБ знизила ризик неонатальної діагностики сепсису та частоту емпіричного введення антибіотиків при підозрі на неонатальний сепсис. Більша тривалість прийому антибіотиків під час пологів знижувала ризик у зв'язку доза – реакція: 1,6% для тих, хто отримував антибіотики під час пологів менше 2 годин, 0,9% для тривалістю 2 години, але менше 4 годин, і 0,4% для тривалістю 4 години або більше [22]. Продемонстрована знижена ефективність меншої тривалості ІАП (менше 4 годин до розродження) наголошує на важливості негайного початку профілактики, щоб максимізувати можливість досягнення оптимального вікна лікування антибіотиками принаймні за 4 години до пологів.

Широкое впровадження ІАП має і негативні наслідки. Так, в США наразі понад 30% всіх новонароджених отримують антибактеріальний препарат в пологах, що неминуче матиме наслідком зростання явища антибіотикорезистентності як у СГБ, так і у інших мікроорганізмів, що можуть спричинювати неонатальну інфекцію.

Ряд досліджень було зосереджено на можливості застосування пробіотиків для попередження вагінальної інвазії СГБ. Колонізація піхви лактобактеріями може блокувати адгезію СГБ до вагінального епітелію. Такого ефекту було досягнуто як за рахунок вагінального введення культури лактобактерій, так і перорального прийому, щоправда кількість введень препарату була більшою 5-7. Саме через складність дозування, а також через неостаточно вивчені механізми взаємодії нормальної мікрофлори та СГБ, цей метод не може бути рекомендованим для рутинного застосування [11].

Вакцина для запобігання колонізації СГБ була б найефективнішим втручанням, однак розробка вакцини виявилася складною. Теоретичними дослідженнями було показано, що циркуляція материнських антитіл до капсули СГБ захищає від інфекції СГБ, але вакцини, націлені тільки на капсулу СГБ, неефективні через їх низьку імуногенність. Крім того зберігається ризик появи у вакцинованих популяціях серотипів або штамів, нечутливих до дії антитіл. Тому цей напрямок залишається лише перспективним [12].

Література:

1. Bianchi-Jassir, F Seale, AC · Kohli-Lynch, M · et al. Preterm birth associated with group B streptococcus maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses Clin Infect Dis. 2017; 65:S133-S142
2. Bnfaga, A. A., Lee, K. W., Than, L. T. L., and Amin-Nordin, S. (2023). Antimicrobial and immunoregulatory effects of *Lactobacillus delbrueckii* 45E against genitourinary pathogens. J. Biomed. Sci. 30 (1), 19. doi:10.1186/s12929-023-00913-7
3. Spencer, B. L., Deng, L., Patras, K. A., Burcham, Z. M., Sanches, G. F., Nagao, P. E., et al. (2019). Cas9 contributes to group B streptococcal colonization and disease. Front. Microbiol. 10, 1930. doi:10.3389/fmicb.2019.01930
4. Le Gallou, B., Pastuszka, A., Lemaire, C., Mereghetti, L., and Lanotte, P. (2023). Group B Streptococcus CRISPR1 typing of maternal, fetal, and neonatal infectious disease isolates highlights the importance of CC1 in in utero fetal death. Microbiol. Spectr. 11 (4), e0522122. doi:10.1128/spectrum.05221-22
5. Shabayek, S., Spellerberg, B., and Group, B. (2018). Group B streptococcal colonization, molecular characteristics, and epidemiology. Front. Microbiol. 9, 437. doi:10.3389/fmicb.2018.00437
6. Korir, M. L., Manning, S. D., and Davies, H. D. (2017). Intrinsic maturational neonatal immune deficiencies and susceptibility to group B Streptococcus infection. Clin. Microbiol. Rev. 30 (4), 973–989. doi:10.1128/CMR.00019-17
7. dOtreppe, S., Lefèvre, P., Meex, C., Devey, A., Sacheli, R., Gerard, M., et al. (2023). Multicenter performance evaluation of the Revogene(*) GBS DS real-time PCR assay for group B Streptococcus detection during labor. Mol. diagnosis Ther. 27 (5), 611–620. doi:10.1007/s40291-023-00660-3
8. Whidbey C, et al. A hemolytic pigment of Group B Streptococcus allows bacterial penetration of human placenta. J Exp Med. 2013;210(6):1265–81. doi: 10.1084/jem.20122753
9. Vornhagen J, et al. Bacterial Hyaluronidase Promotes Ascending GBS Infection and Preterm Birth. MBio. 2016;7(3) doi: 10.1128/mBio.00781-16. pii: e00781-16.
10. Mohammadi N, et al. Neutrophils Directly Recognize Group B Streptococci and Contribute to Interleukin-1beta Production during Infection. PLoS One. 2016;11(8):e0160249. doi: 10.1371/journal.pone.0160249.
11. De Gregorio PR, Juarez Tomas MS, Nader-Macias ME. Immunomodulation of *Lactobacillus reuteri* CRL1324 on Group B Streptococcus Vaginal Colonization in a Murine Experimental Model. Am J Reprod Immunol. 2016;75(1):23–35. doi: 10.1111/aji.12445.
12. Bernardini R, et al. Neonatal protection and preterm birth reduction following maternal group B Streptococcus vaccination in a mouse model. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016:1–7. doi: 10.1080/14767058.2016.1265932
13. McCloskey K, Vuillermin P, Carlin JB, et al; BIS Investigator Group. Perinatal microbial exposure may influence aortic intima-media thickness in early infancy. Int J Epidemiol. 2017;46(1):209-218. doi:10.1093/ije/dyw042

14. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Harrison LH, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance [preprint]. *JAMA Pediatr* 2019. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.4826.
15. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*. 2020 Feb;135(2):e51-e72. doi: 10.1097/AOG.0000000000003668. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2020 Apr;135(4):978-979. doi: 10.1097/AOG.0000000000003824. PMID: 31977795.
16. Russell NJ, Seale AC, O'Sullivan C, Le Doare K, Heath PT, Lawn JE, Bartlett L, Cutland C, Gravett M, Ip M, Madhi SA, Rubens CE, Saha SK, Schrag S, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Baker CJ. Risk of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease With Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 6;65(suppl_2):S152-S159. doi: 10.1093/cid/cix655. PMID: 29117325; PMCID: PMC5850448.
17. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Harrison LH, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance [preprint]. *JAMA Pediatr* 2019. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.4826.
18. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2002; 347: 233– 9.
19. Teatero S, Ferrieri P, Martin I, Demczuk W, McGeer A, Fittipaldi N. Serotype distribution, population structure, and antimicrobial resistance of group B streptococcus strains recovered from colonized pregnant women. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 412– 22.
20. Onwuchuruba CN, Towers CV, Howard BC, Hennessy MD, Wolfe L, Brown MS. Transplacental passage of vancomycin from mother to neonate. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 352.e1– 4.
21. Hamel MS, Has P, Datkhaeva I, Delacy K, Ciolfi D, Hughes B. The effect of intrapartum vancomycin on vaginal group B streptococcus colony counts [preprint]. *Am J Perinatol* 2018. DOI: 10.1055/s-0038–1675622.
22. Turrentine MA, Greisinger AJ, Brown KS, Wehmanen OA, Mouzoon ME. Duration of intrapartum antibiotics for group B streptococcus on the diagnosis of clinical neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013; 2013: 525878.

Схема антибактеріальної профілактики в пологах для попередження вертикальної передачі СГБ

Необхідність ІАП

Алергія на пеніцилін відсутня

Бензилпеницилін

в дозі 5 млн
довенно з
повторенням
2,5 млн кожні 4
години до
розродження.
Або **ампіцилін** в
дозі 2 г довенно з
повторенням 1 г

Алергія на пеніцилін

Ризик алергії

Низький

Цефазолін в
дозі 2 г
довенно з
повторенням
1 г кожні 8
годин до
розродження.

Високий

Чутливий до
кліндаміцину

Кліндаміцин
в дозі 900 мг
довенно,
повторно
кожні 8
годин до
розродження

Нечутливий до
кліндаміцину

Ванкоміцин
в дозі 20
мг/кг ваги
кожні 8
годин до
розродження

Невідомий

- проведення проби на пеніцилін
- застосування цефалоспору
- застосування кліндаміцину, якщо культура чутлива до нього
- застосування ванкоміцину, якщо культура нечутлива до кліндаміцину

РОЗДІЛ 4

Багатоводдя

Амніотична рідина (АР) або навколоплідні води (лат. liquor amnii) – біологічна рідина, що заповнює порожнину амніона у матці. У нормі кількість навколоплідних вод становить 0,5–1,5 л. Найінтенсивніше утворення рідини спостерігається в перші місяці вагітності. Повний склад АР змінюється кожні три години, а обмін розчинених речовин – протягом 5 діб. Чинники, які регулюють об'єм навколоплідних вод, донині не з'ясовані. Вважається, що у першому триместрі вагітності навколоплідні води продукуються лише плацентою та амніотичною оболонкою. У другому триместрі активну роль у продукції вод починають відігравати нирки плода, а у третьому – вже його сечовидільна, травна та дихальна системи контролюють обмін і підтримання кількісної рівноваги АР. Тому багатоводдя часто асоційоване із захворюваннями, які можуть впливати на внутрішньоутробне функціонування цих трьох систем у плода.

Навколоплідні води виконують низку важливих функцій у розвитку плода, а саме:

- створюють умови для безперешкодного руху плода та розвитку м'язово-кісткової системи;
- сприяють розвитку травного тракту плода;
- постачають компоненти, життєво необхідні для харчування плода;
- підтримують постійний внутрішньоматковий тиск, зменшуючи таким чином втрату легеневої рідини – компонента, необхідного для розвитку легень;
- захищають плід від численних екзогенних впливів;
- захищають пуповину від стискування;
- підтримують температуру тіла плода завдяки своїй постійній температурі;
- знижують ризик можливого інфікування плода завдяки бактеріостатичним властивостям.

Навколоплідні води містять 98–99 % рідини, 1–2 % становить щільний залишок, частина якого – це органічні сполуки, решта

– неорганічні. У навколоплідних водах міститься 27 амінокислот і 12 білкових фракцій. Виявлено всі фракції ліпідів: моно-, ди-, трианілгліцерини, холестерол та його ефіри, жирні кислоти та всі класи фосfolіпідів. Вуглеводний метаболізм амніотичної рідини ще не досліджений до кінця. Крім того, амніотична рідина містить ряд ферментів, таких як кисла гідролаза, лужна та кисла фосфатаза, β -глюкуронідаза, гіалуронідаза, гексозамінази, лакта-тдегідрогеназа, ізоцитратдегідрогеназа, карбоангідраза, глюкозо-6-фосфатаза, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа та інші. Також у складі амніотичної рідини виявлено значну кількість біологічно активних речовин, зокрема гістамін, дофамін, катехоламіни, серотонін. Гістамін синтезується як організмом матері, так і плода, і бере участь у регуляції процесів ембріонального розвитку. Водночас значну кількість дофаміну виявляють в амніотичній рідині перед пологамі. Концентрація катехоламінів збільшується з прогресом вагітності, що свідчить про дозрівання симпатичної нервової системи плода. Серотонін активно секретується плодом в амніотичну рідину, і його рівень також зростає з терміном вагітності. Вміст серотоніну в амніотичній рідині має діагностичне значення: його зниження є ранньою ознакою компенсаторних реакцій на внутрішньоутробну гіпоксію, зумовлену вазоконстрикторною дією.

АР проявляє високу гормональну активність, містячи такі гормони, як хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, адренкортикотропний гормон, пролактин, соматотропний гормон, тироксин, інсулін та стероїдні гормони. Головним джерелом стероїдів є плацента, де відбувається послідовне перетворення холестерину в прегненолон, а потім у прогестерон, з якого синтезуються кортикостероїди плода. В АР виявляються всі фракції естрогенів у концентраціях, що значно перевищують рівень в крові матері та плода. При нормальному перебігу вагітності кількість естрогенів в амніотичній рідині поступово зростає, що відбувається за рахунок естріолу, який потрапляє в амніотичну рідину із сечею плода шляхом прямого всмоктування з його кровоносної системи. АР містить майже всі кортикостероїди, більшість з яких мають плодове походження. Збільшення концентрації кортизолу

в амніотичній рідині є важливим елементом механізму нормальних пологів і свідчить про зрілість плода. Аналізуючи біохімічний склад АР, ми можемо визначити внутрішньоутробний стан плода, його зрілість та обрати відповідну акушерську тактику [1,2].

Багатоводдя (hydramnion) – стан, який характеризується надлишковим накопиченням навколоплідних вод в амніотичній порожнині, при цьому кількість навколоплідних вод перевищує 1,5 л і може досягати 2–5 л, а іноді – більше 10 л. За даними різних авторів, частота цієї патології складає 0,6–1,7 % від загальної кількості спостережень вагітних.

Патологічні стани, за яких може виникати багатоводдя:

- цукровий діабет (~25%);
- гострі або хронічні інфекції, зокрема TORCH-інфекції;
- запальні процеси жіночих статевих органів;
- багатоплідна вагітність;
- ізосерологічна несумісність крові матері та плода, частіше за Rh-(D,C) та Kell-факторами;
- гестоз;
- захворювання серцево-судинної системи;
- неімунна водянка на фоні парвовірусної інфекції;
- анемія;
- гемоглобінопатія (α -таласемія);
- аномалії розвитку плода;
- патологія плаценти (хоріонангіома);
- метаболічні порушення у материнському організмі (гіперкальціємія та ін.);
- паління;
- вживання матір'ю препаратів літію;
- рідкісні плодові/материнські стани (синдром Бартера, Денді-Уолкера, синдром VACTERL, недостатність глюкозо-6-фосфат дегідрогенази тощо).

Вади розвитку плода, які супроводжуються багатоводдям [3]

Центральна нервова система	<ul style="list-style-type: none"> – Аненцефалія – Гідроцефалія – Енцефалоцеле – Spina bifida
Шлунково кишковий тракт	<ul style="list-style-type: none"> – Гастрошизис – Омфалоцеле – Стравохідно-респіраторні нориці – Атрезія дванадцятипалої кишки, порожньої кишки – Хвороба Гіршпрунга – Дивертикул Меккеля
Дихальні шляхи	<ul style="list-style-type: none"> – Гіпоплазія легень – Хілоторакс

Наразі розглядають декілька механізмів розвитку багатоводдя:

1. Гіперпродукція епітелієм амніону компонентів навколоплідних вод і затримка їх виведення (TORCH-інфекції, запальні процеси жіночих статевих органів).
2. Надлишкова трансудація через фетальні судини (у плода-реципієнта при трасфузійному синдромі в разі багатоплідної вагітності або при поширеній гемангіомі плаценти).
3. Порушення або відсутність механізму заковтування навколоплідних вод плодом як одного з механізмів, що регулює їх кількість (вроджені вади шлунково-кишкового тракту плода).
4. Додаткова трансудація рідини через великі шкірні дефекти плода (виразкова тератома та інші вади розвитку плода).

Фетальні причини багатоводдя**Порушення ковтання****Обструкція шлунково-кишкового тракту:**

Дуоденальна атрезія
 Трахео-езофагальна фістула
 Новоутворення грудної клітини
 Діафрагмальна грижа

Нейро-м'язові причини

Міотонічна дистрофія

Артрогрипоз

Внутрішньочерепні аномалії

Краніо-фасціальні причини

Вовча паща

Заяча губа

Мікрогнатія

Новоутворення шиї

Надмірне сечоутворення

Ренальні/ уринарні причини

Уретеро-тазова обструкція

Мезобластична нефрома

Синдром Барттера

Серцеві причини

Структурні аномалії серця

Тахіаритмія

Крижово-куприкова тератома

Хоріоангіома

Інші

Діабет

Водянка

Ідіопатичні

Клініка. За клінічною картиною розрізняють хронічне багатоводдя (що наростає поступово, частіше у пізніх термінах) і гостре, яке розвивається дуже швидко, та як правило є наслідком інфекційних захворювань і вад розвитку плода (переважно на 16–24 тижнях вагітності).

У разі багатоводдя визначають помітне збільшення розмірів матки, підвищену рухову активність плода, утруднене дихання, абдомінальний дискомфорт, біль (при гострому багатоводді).

Можуть з'являтися ознаки загрози переривання вагітності, передчасних пологів. Жінці дискомфортно знаходитись у положенні лежачи на спині (синдром нижньої порожнистої вени). Висота стояння дна матки та окружність живота значно перевищують такі в разі передбачуваного терміну вагітності. Матка напружена, щільно-еластичної консистенції, під час її пальпації визначається флуктуація. Частини плода складно пропальпувати, під час пальпації він легко змінює своє положення, частина, що передлежить, розташована високо над входом у малий газ, серцеві тони плода приглушені, погано прослуховуються. Можлива надмірна рухова активність плода. У пологах під час вагінального дослідження визначають напружений плодовий міхур незалежно від періоду.

**Порівняльна характеристика
гострого і хронічного багатоводдя
(D. El-Mowani, 2001)**

Гостре багатоводдя	Хронічне багатоводдя
Виникає дуже рідко	Виникає часто
Швидке накопичення рідини	Накопичення рідини відбувається поступово
Виявляють до 20 тиж.	Виявляють у пізніші терміни гестації
Аномалії плода виявляють у 100 % випадків	Вади розвитку плода виявляють не завжди

Діагностика. Об'єктивна оцінка для виявлення багатоводдя ґрунтується на проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) після 20 тижня вагітності. При цьому застосовуються дві методики вимірювання кількості навколоплідних вод: індекс амніотичної рідини (IAP) та визначення об'єму найбільшої кишені амніотичної рідини (ОНКА), вільної від дрібних частин плода та петель пуповини.

IAP – «золотий стандарт». Умовно розділяємо вагітну матку на 4 квадранти двома перпендикулярними лініями (поперечна – на рівні пупка вагітної, поздовжня – по білій лінії живота). Потім визначаємо суму показників, отриманих при визначенні глибини найбільшої кишені навколоплідних вод в кожному квадранті. Нормальні значення IAP розташовані в межах 6–24 см (5–95 процентилі).

При одноплідній вагітності частіше використовують ІАР, тоді як при багатоплідній більш звичним є вимірювання ОНКА, оскільки він є напівкількісним і менш суб'єктивним показником, який полегшує відстеження динаміки об'єму амніотичної рідини. Для вимірювання ОНКА проводиться ультразвукове сканування в сагітальній площині (паралельно поздовжній осі тіла вагітної), визначається і міряється найглибша знайдена кишенья. Для того, щоб бути включеною у обчислення обох показників, глибина амніотичної кишеньі має становити щонайменше 1 см завширшки та не містити пуповини чи частин плода. Маловоддя – вертикальний розмір менше 2 см (від передньої стінки матки до задньої). За нормальної кількості навколоплідних вод вертикальний розмір складає 2–8 см. При багатоводді вертикальний розмір кишеньі буде більше 8 см.

Критерії багатоводдя (за *Fetal Medicine Foundation*, <https://fetalmedicine.org/>)

Категорія багатоводдя	Критерій
Легке багатоводдя	ІАР 25–30 см або ОНКА 8–11 см
Помірне багатоводдя	ІАР 30,1–35 см або ОНКА 12–15 см
Сильне багатоводдя	ІАР >35 см або ОНКА >16 см

Для встановлення причини багатоводдя можливе застосування наступних додаткових методів обстеження:

1. Уважне ультразвукове дослідження для виключення вад розвитку плода;
2. Каріотипування плода на анеуплоїдію у разі вад розвитку;
3. Пероральний глюкозотолерантний тест матері для виключення цукрового діабету;
4. Скринінг на материнські антитіла до антигенів D, C, Kell, Duffy, Kidd для визначення імунітету матері;
5. Тест Кляйнгауера-Бетке (аналіз на наявність клітин плоду в крові матері) для оцінки можливої внутрішньоутробного кровотечі;
6. Скринінг на TORCH-інфекції;

7. Гемоглобін Bart у пацієнтів азійського походження (які можуть мати ризик гетерозиготної альфа-таласемії)
8. Після виключення частих причин може бути доцільним спеціальний пошук фетальних гіпокаліємічних нефропатій (оцінка хлоридів і простагландину E2 в амніотичній рідині).
 - потрійний тест на 16–18 тижні вагітності (визначають α -фетопротейн, ХГЛ, вільний естріол) для можливого виявлення вад розвитку плода та патології плаценти;
 - дослідження вмісту пролактину, зниження якого, відносно нормального значення для терміну вагітності, також може вказувати на багатоводдя

Можливі ускладнення вагітності при багатоводді:

- блювання, печія (36 %)
- загроза переривання вагітності та передчасних пологів (7,3 %);
- неправильне положення плода (6,5 %);
- пізній гестоз (5–20 %);
- дистрес плода;
- синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода;
- передчасне злиття навколоплідних вод
- випадіння петель пуповини;
- післяпологова кровотеча;
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти;
- емболія амніотичною рідиною.

Лікарська тактика. Метою лікування є полегшення дискомфорту матері та продовження вагітності. При легкому безсимптомному багатоводді тактика очікувальна. Конкретне лікування визначає лікар на основі: перебігу вагітності, загального стану здоров'я та історії хвороби вагітної; об'єму навколоплідних вод; толерантності до певних ліків, процедур або терапії; прогнозу щодо перебігу стану; думки або переваг вагітної.

Лікування багатоводдя може включати ретельний контроль кількості амніотичної рідини та часті повторні візити до лікаря; ліки (для зменшення утворення сечі у плода). Жінці з симптоматичним багатоводдям може знадобитися госпіталізація та ретельне обстеження з метою виявлення причини даної патології. Для зняття печії та нудоти можуть бути призначені антациди.

Даних, які підтверджують дієтичне обмеження солі та рідини з точки доказової медицини, на сьогодні немає.

При гострому багатоводді, одночасно з отриманням патогенетично зумовленої терапії, застосовують антибактеріальну терапію (роваміцин та ін.) Лікування полігідрамніону, спричиненого інфекційним фактором, є викликом, оскільки вимагає термінових результатів. У випадку нечутливості умовно патогенної чи патогенної мікрофлори, вірусів, зволікання у лікуванні може призвести до прогресування процесу. Лікування потребує специфічної антибактеріальної терапії, яка призначається у відповідності з отриманими результатами бактеріоскопічного, бактеріологічного, імунофлуоресцентного та імуноферментного методів дослідження. Навіть при такому підході лікування не завжди є ефективним, оскільки мікрофлора піхви може відрізнитися від мікрофлори верхніх жіночих статевих органів і порожнини матки, тому призначаються антибактеріальні препарати широкого спектру дії. У випадку вірусного інфікування антибіотики є неефективними [5].

Інфекційна етіологія при одноплідних вагітностях посідає третє місце у структурі причин багатоводдя після ідіопатичного фактору та фактору некомпенсованого цукрового діабету. Тому після виключення цих чинників, а також вад розвитку плоду та структурних патологій плаценти, доцільне проведення емпіричної антибіотикотерапії з оцінкою реакції організму вагітної на лікування та визначенням інфекційного агента з його чутливістю до різних груп антибіотиків. Поширення інфекції як правило відбувається висхідним або гематогенним шляхом. Ефективність антибіотикотерапії тим вища, чим швидше розпочато етіотропне лікування, причому відбуватись терапія має в умовах стаціонару, з моніторингом стану вагітної та плода. При відсутності специфічних інфекційних захворювань (токсоплазмоз, сифіліс тощо), найчастішими агентами при розвитку багатоводдя виступають: *Enterococcus faecalis* (чутливий до ампіциліну, доксицикліну, цефуроксиму), *Escherichia coli* (цефтріаксон, ампіцилін), *Streptococcus agalacticae* (ампіцилін, азитроміцин, оксиклілін), *Staphylococcus aureus* (азитроміцин, оксиклілін, кліндаміцин). Тривалість має складати 7–12 днів.

Порівняння шляхів поширення інфекції при багатоводді

	Гематогенний шлях	Висхідний шлях
Анамнез	Бронхіт Пієлонефрит ГРВІ	Рецидивуючі кольпіти
Найчастіші збудники	Streptococcus Staphylococcus Enterococcus	
Антибіотикотерапія	Азитроміцин Ампіцилін	

При значному багатоводді, у деяких випадках може використовуватися амніоредукція (терапевтичний амніоцентез) [6] в основному з метою покращення стану вагітної (наприклад, при значному дихальному дискомфорті чи утрудненні виконання буденних справ). Слід зазначити, що настільки тяжке багатоводдя як правило має під собою певну причину: у одному з досліджень лише 16% жінок із багатоводдям, що потребувало амніоредукції, виявилось ідіопатичним – у всіх інших випадках знаходили першопричину (ваду розвитку плоду чи певне захворювання у матері). До того ж, попри високу імовірність ускладнень (ПРПО, ініціація пологової діяльності, відшарування плаценти, хоріонамніоніт), ефективність цього методу доволі низька, а об'єм амніотичної рідини досить швидко відновлюється – іноді необхідно провести декілька процедур амніоредукції. Слід пам'ятати, що за один раз не рекомендовано дренувати більше 3,5 л рідини, максимум 5 л. Процедура проводиться під контролем УЗД, як правило до моменту стабілізації амніотичного індексу (<25 см). Після процедури рекомендовано провести профілактичну антибіотикотерапію, розглянути питання застосування токолітиків. За наявності виявлених важких вад розвитку плода, несумісних із життям, слід запропонувати переривання вагітності.

У зарубіжній літературі однією з опцій лікування є прийом жінкою препаратів групи нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), зокрема, індометацину (до 32 тижня по 25 мг 3 рази на добу), хоча не у всіх країнах його застосування у вагітних

є регламентованим. В акушерстві він відомий як агент попередження передчасних пологів, а при багатоводді механізм його дії полягає у зменшенні продукції сечі плодом, проте варто пам'ятати про можливі побічні ефекти від використання НПЗП:

- гастроінтестинальні розлади у матері;
- передчасне закриття ductus arteriosus – легенева гіпертензія у плода – розвиток трикуспідальної недостатності;
- знижена кількість сечі у неонатальному періоді;
- підвищення рівня креатиніну у новонародженого;
- інтравентрикулярні кровотечі, перивентрикулярна лейкомаляція, некротичний ентероколіт у новонародженого.

Враховуючи все вищевказане, індометацин не рекомендовано використовувати лише з метою попередження чи лікування багатоводдя.

Деякі дані свідчать, що про застосування препарату групи НПЗП суліндаку асоційовано з меншою частотою розвитку побічних ефектів у матері та плода.

Розродження жінки рекомендується проводити у спеціалізованих закладах із можливістю надання третинної (високотехнологічної) медичної допомоги жінці, оскільки багатоводдя може призвести до низки ургентних ускладнень. Враховуючи підвищену рухомість плода при надлишку навколоплідних вод, можливий розгляд операції зовнішнього повороту плода на голівку при тазовому передлежанні. Рекомендований постійний кардіомоніторинг плода. Початок пологів може затягнутись через перерозтягнення матки. Також високим є ризик випадіння пуповини, особливо при невеликих розмірах плода, що збільшує ризик оперативного розродження. Типовим ускладненням вагітності із цукровим діабетом, що є частою причиною багатоводдя, є макросомія – тому в пологах також можлива дистоція плечиків. Враховуючи перерозтягнення маткового м'язу, у III періоді пологів та ранньому післяпологовому періоді можливий розвиток атонічної кровотечі.

Література:

1. Акушерство: підручник / Б.М. Венцківський, І.Б. Венцківська, Д.О. Добрянський та ін.; за ред. проф. Б.М. Венцківського, проф. Г.К. Степанківської, проф. М.Є. Яроцького. – К.: ВСВ "Медицина", 2012. – 648 с. + 4 с. кольор. вкл.
2. Запорожан ВМ, редактор. Акушерство та гінекологія. В 4-х т. Київ: Медицина; 2013. Т.1, Акушерство; 1032 с.
3. Phelan JP, Martin GI: Polyhydramnios: fetal and neonatal implications. Clin Perinatol 16:987, 1989
4. Oliver Jones <https://teachmeseries.com/> (2024)
5. А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, І.Р. Ніцович, С.В. та ін. «Лікування вагітних із полігідрамніоном». Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина Т. X, № 1(35), 2020 сс. 43–47 doi: 10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.6
6. Piantelli G, Bedocchi L, Cavicchioni O, et al. (2004). "Amnioreduction for treatment of severe polyhydramnios". Acta Biomedica. 75. Suppl 1: 56–8
7. Dickinson JE, Tjioe YY, Jude E, Kirk D, Franke M, Nathan E. Amnioreduction in the management of polyhydramnios complicating singleton pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2014;211:434.e1–7.
8. Dashe, J. S., Pressman, E. K., & Hibbard, J. U. (2018). SMFM Consult Series #46: Evaluation and management of polyhydramnios. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 219(4), B2–B8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.07.016>
9. Lapaire, O., Holzgreve, W., Zanetti-Daellenbach, R., Refecca, M. E., Irene, H., & Sevgi, T. (2007). Polyhydramnios: An Update. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 1(1), 73–79. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10009-1086>
10. Hwang DS, Jenkins SM, Mahdy H. Polyhydramnios. 2024 Nov 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32965811.

Можливі схеми антибактеріальної терапії при багатоводді

Цефіксим

в дозі 400 мг per os
7 днів

Азитроміцин

в дозі 500 мг per os
5 днів

Амоксицилін- клавуланат

в дозі 500/125 мг
per os 7 днів

Передчасний розрив плодових оболонок

Допологовий розрив плідних оболонок є серйозним ускладненням вагітності, яке може призвести до розвитку інфекцій для матері і плода. Правильне та обґрунтоване призначення антибіотиків може допомогти попередити або ліквідувати інфекційні ускладнення та зберегти здоров'я матері та майбутньої дитини. Однак використання антибіотиків має свої ризики, зокрема, розвиток антибіотикорезистентності, тому важливо досліджувати та розробляти оптимальні стратегії лікування, що забезпечать ефективність лікування і мінімізують ризики негативних наслідків.

Передчасний розрив плідних оболонок (ПРПО) – це розрив плодових оболонок до початку пологів. ПРПО є серйозним ускладненням вагітності, що може призвести до значних ризиків для матері та дитини.

В Україні, хоча точні статистичні дані щодо ПРПО відсутні, вважається, що показники відповідають світовим тенденціям. Згідно з клінічними настановами, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України у 2023 році, ПРПО ускладнює від 2% до 20% усіх пологів, досягаючи приблизно 8% при доношеній вагітності та від 10% до 30% усіх передчасних пологів.

Особливо тривожним є те, що 90-92% передчасних пологів до 26 тижнів вагітності пов'язані з ПРПО, що супроводжується високою перинатальною смертністю на рівні 18-20% [1].

Дослідження також показують, що у 56,7% плацент від своєчасних пологів маркерів запалення не виявлено, тоді як у випадках передчасних пологів з ПРПО цей показник значно вищий. Зокрема, у групі дуже ранніх передчасних пологів (22–27 тижнів) ознаки запалення виявлено у 85,1% випадків [(2)].

Згідно з Рекомендації FIGO з належної практики щодо передчасних пологів та передчасного розриву плодових оболонок, 2023, ПРПО ускладнює 8%-10% усіх вагітностей. Якщо ПРПО відбувається до 37 тижнів вагітності, він називається ПРПО при недоношеній вагітності. ПРПО ускладнює 2%-4% одноплідних вагітностей і 7%-20% вагітностей двійнею [3].

Ці дані підкреслюють важливість своєчасної діагностики та належного ведення вагітних з ризиком ПРПО для зниження негативних наслідків для матері та дитини.

Термін «допологовий розрив плідних оболонок» прийшов на зміну терміну передчасний розрив плідних оболонок. Цей термін був прийнятий Американським коледжем акушерів і гінекологів (ACOG) у 2018 році, та Національним інститутом здоров'я і доконалості допомоги (NICE).

Цей термін розмежовує поняття розриву плідних оболонок в залежності від терміну гестації.

Терміновий допологовий розрив плідних оболонок (ТДР-ПО): розрив плідних оболонок на 37 тижні вагітності або пізніше до моменту початку пологової діяльності.

Передчасний допологовий розрив плідних оболонок (ПДР-ПО): розрив плідних оболонок до 37 тижнів вагітності та до початку пологової діяльності.

Ранній допологовий розрив плідних оболонок (РДРПО) : за визначенням АСОГ, розрив оболонок, який відбувся до моменту настання гестаційного віку.

Таке розмежування має істотні підстави, адже саме термін гестації, при якому відбувся розрив плідних оболонок має першочергове значення для вибору тактики ведення вагітності і визначає необхідність призначення антибактеріальної терапії.

ПРПО має несприятливі материнські та неонатальні наслідки.

ПДРПО пов'язаний з високою неонатальною смертністю та такими захворюваннями, як перивентрикулярна лейкомаляція, бронхолегенева дисплазія, некротичний ентероколіт, ретинопатія недоношених та несприятливі наслідки розвитку нервової системи.

Неонатальні ускладнення ПРПО включають респіраторний дистрес-синдром, внутрішньошлуночковий крововилив, сепсис і некротичний ентероколіт

Материнські ускладнення ПРПО включають висхідну інфекцію (15-25%) [32], післяпологову інфекцію (15-20%) відшарування плаценти (2-5%) та антенатальну загибель плода (1-2%) [4].

В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ, який ускладнився ПРПО наслідки для матері і плода будуть різними, тобто

гестаційний вік є основним чинником, який формує ці наслідки. Найнесприятливішим є прогноз для новонародженого у разі ПРПО у терміні гестації до 22 тижнів. У цьому випадку рівень перинатальної смертності становить приблизно 58%. Такі високі показники перинатальних втрат обґрунтовуються тим, що альвеолярний розвиток відбувається приблизно на 23 тижні вагітності, і тому до цього терміну гіпоплазія легень є основною причиною перинатальної смертності. Цим пояснюється і те, що рівень перинатальної смертності значно знижується після 24 тижнів вагітності [5]. Хоча наслідки для плода у разі ПРПО у терміні до 28 тижнів є менш вразливими, у порівнянні з ДРПО до 22 тижнів, але внаслідок тривалого олігогідрамніону можуть виникати гіпоплазія легень, контрактури кінцівок, «гончарні» деформації (низько посаджені вуха та складки епікантусу) [6].

Найкращий прогноз для матері і для плода є у разі термінового ПРПО.

Фактори ризику ПДРПО загалом подібні до факторів спонтанних передчасних пологів із непошкодженими плідними оболонками, хоча мікробна інвазія амніотичної порожнини визначається, як правило, на субклінічній стадії інфекції, приблизно в половині всіх випадків ПДРПО [7].

Фактори ризику ПРПО залежать від терміну вагітності та можуть включати інфекційні, анатомічні, гормональні та зовнішні чинники.

Фактори ризику ПРПО залежно від терміну вагітності:

- **до 28 тижнів:**
 - Інфекції статевих шляхів (бактеріальний вагіноз, ППСШ)
 - Хронічні інфекційні процеси (пієлонефрит, тонзиліт)
 - Вроджені аномалії матки (подвійна матка, перегородка)
 - Істміко-цервікальна недостатність
 - Багатоводдя або багатоплідна вагітність
 - Попередні викидні або ПРПО в анамнезі
 - Куріння, вживання наркотиків або алкоголю
- **28–34 тижні:**
 - Передчасне вкорочення шийки матки (< 25 мм)

- Перенесені інвазивні процедури (амніоцентез, кордоцентез)
- Травми живота або стрес
- Внутрішньоутробні інфекції (chorioamnionitis)
- Підвищений тонус матки або загроза передчасних пологів
- Дефіцит вітамінів С та Е
- **35 тижнів і більше:**
- Надмірне розтягнення матки (великоплідна дитина, багатоводдя)
- Попередній кесарів розтин або операції на матці
- Гіпертонічні розлади вагітності (пreekлампсія, гестаційна гіпертензія)
- Надмірна фізична активність або навпаки, малорухливий спосіб життя
- Часті вагінальні обстеження, які можуть спровокувати інфекцію

Наслідки ПРПО

- Ризик передчасних пологів
- Внутрішньоутробне інфікування
- Дистрес плода
- Підвищена перинатальна смертність

Одним із факторів ризику інфікування у разі ПРПО є пальцеове дослідження. Тому слід надавати перевагу огляду у дзеркалах, що може значно знизити ризик інфікування [8].

Цервікальний серкляж займає особливе місце як чинник ПДРПО. До 38% вагітностей у пацієнок, що перенесли цервікальний серкляж може ускладнитися ПДРПО. Цей високий показник наголошує на тому, з якою ретельністю потрібно встановлювати показання до накладання цервікального шва.

Питання інфікування при ПРПО є складним, оскільки інфекція може бути як першопричиною розриву оболонок, так і його наслідком.

Інфекція як причина ПРПО:

1. Висхідні інфекції:

- Бактеріальний вагіноз
- Інфекції, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, гонорея, трихомоніаз)

- Інші запальні процеси (кольпіт, ендocerвіцит)
- 2. **Вплив інфекції на оболонки:**
 - Інфекційні агенти викликають запалення (хоріоамніоніт)
 - Продукуються цитокіни та матричні металопротеїнази, які руйнують колагенові волокна плодових оболонок
 - Внаслідок цього оболонки стають слабшими та більш схильними до розриву

Інфекція як наслідок ПРПО:

1. Розрив оболонок – відкритий шлях для інфекції

- Після розриву оболонок інфекційні агенти з піхви можуть проникати в навколоплідні води
- Це може призвести до внутрішньоутробного інфікування плода

2. Можливі ускладнення

- Хоріоамніоніт (запалення плодових оболонок)
- Сепсис новонародженого
- Некротичний ентероколіт
- Респіраторний дистрес-синдром

Таким чином, інфекція може бути як причиною ПРПО, так і його ускладненням. Саме тому профілактика та рання діагностика інфекційних процесів під час вагітності є вкрай важливими.

Причина розриву плідних оболонок невідома, але нові теорії визнали, що допологовий їх розрив може бути результатом складних і багатогранних змін, що сприяють ослабленню морфології оболонок через зміну мережі колагену та/або активацію матриксних металопротеїназ, викликаних бактеріальними продуктами або прозапальними цитокінами.

Дослідження показали зв'язок між **хоріоамніонітом, тривалістю ПРПО і розвитком паралічу, іншого порушення нервової системи у новонароджених** – це диктує потребу у проведенні антибіотикопрфілактики.

Зазнали динамічних змін погляди на тактику ведення вагітності при ПРПО, яка залежить від:

- термінів гестації
- наявності В-гемолітичного стрептококу
- тривалості латентного періоду.

Терміни гестації, при яких відбувся ПРПО вимагають вибору тактики ведення вагітності: очікувальна чи активна.

При ПРПО в терміні гестації >37 тижнів перевага надається активній тактиці. Надання переваги активній тактиці в даному терміні вагітності пояснюється можливістю зменшити необхідність застосування антибактеріальної терапії.

При ПРПО в термінах гестації 34–37 тижнів погляди щодо вибору тактики ведення вагітності зазнавали певних змін. Існують суперечливі дані щодо оптимального часу пологів у випадках ПДРПО у проміжку між 34-37 тижнями. У 2015 р. АСОГ рекомендував негайне розродження у разі ПРПО після 34 тижнів вагітності, обґрунтовуючи це підвищеним ризиком розвитку хоріоамніоніту у разі вибору очікувальної тактики. У 2016 році опубліковані результати тактики негайного розродження у порівнянні з очікувальною тактикою при ПРПО в термінах 34-37 тижнів гестації. За результатами даних досліджень у новонароджених, у разі негайного розродження при ПРПО були вищі показники респіраторного дистрес синдрому (РДС), вищий відсоток застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ) і триваліший термін перебування в реанімації у порівнянні з новонародженими, де обиралась очікувальна тактика. В той же час результати очікувальної тактики для жінок мали більш несприятливі результати. У жінок, яким була обрана очікувальна тактика, був вищий ризик допологової або інтранатальної кровотечі, лихоманки в пологах, прийому антибіотиків після пологів і тривалішого перебування в лікарні, проте ризик КР був нижчим у групі з очікувальною тактикою. Таким чином, дослідження рекомендувало очікувальну тактику, а не негайне розродження на цьому терміні вагітності [9].

RCOG також оголосив про подібні рекомендації в 2019 році на основі останніх досліджень [10].

Нещодавній мета-аналіз 3 досліджень, де прийняли участь 2563 матерів та 2572 новонароджених, виявив подібні показники складних несприятливих неонатальних результатів між очікувальною тактикою і невідкладним розродженням. Частота неонатального сепсису становила 2,6% і 3,5% відповідно. Ризик

РДС серед новонароджених у групі негайного розродження був вищим, і вони з більшою ймовірністю потрапляли до відділення інтенсивної терапії новонароджених або на другий етап виходжування недоношених новонароджених. Негайне розродження асоціювалося з нижчим ризиком допологової кровотечі, але вищим ризиком КР [11]. Дані дослідження підтвердили переваги очікувального ведення до 37 тижнів вагітності, якщо ДРПО відбувається після 34 тижнів вагітності.

Особливу групу складають вагітні, у яких ПРПО відбувся до 34 тижнів гестації. При ПРПО у термінах до 34 тижнів рекомендується вибір очікувальної тактики ,при цьому необхідне ретельне спостереження за станом вагітної та плода, адже перинатальні та материнські ускладнення в цих термінах найвищі.

Вибір тактики ведення вагітності диктує необхідність призначення антибіотиків. Погляди на застосування антибіотиків протягом часу пройшли певні динамічні зміни. Так, **згідно з Наказом МОЗ України від 2009 року антибіотикопрофілактика проводилася усім вагітним з моменту встановлення діагнозу ПРПО в термінах гестації 26-34 тижні, а в термінах 35-36 тижнів через 18 годин безводного проміжку. За цим наказом у разі ПРПО після 37 тижнів антибіотикопрофілактика не застосовувалася.**

За останніми рекомендаціями очікувальна тактика, яка обирається при ДРПО в термінах гестації до 37 тижнів вимагає проведення антибактеріальної терапії з моменту встановлення діагнозу.

Щодо застосування антибіотиків при ПРПО після 37 тижнів є багато міркувань. Призначення антибіотиків у вагітних з ПРПО при доношеній вагітності має 3 основні показання: профілактика інфікування СГБ, лікування клінічних проявів внутрішньоутробної інфекції та профілактика інфікування. Саме питання призначення антибіотиків з метою профілактики інфікування при ПРПО в цих термінах є найбільш суперечливим.

Проведені рандомізовані дослідження виявили відмінності у виникненні ускладнень в групі жінок із застосуванням антибіотиків у порівнянні з контрольною групою в залежності від тривалості латентного періоду. З одного боку, мета-аналіз 5 рандо-

мізованих контрольованих досліджень, що включав 2699 жінок, показав, що антибіотикопрофілактика для доношених та практично доношених вагітностей з ПРПО не пов'язана з користю для матері чи новонародженого. В той же час, аналіз підгруп жінок із латентним періодом понад 12 годин показав, що жінки, які отримували профілактичні антибіотики, мають нижчий рівень хоріоамніоніту та ендометриту [12].

Це стало підставою для рекомендації щодо призначення антибіотиків через 12 годин латентного періоду. Латентний період – це проміжок часу між ПРПО і початком спонтанної пологової діяльності. Тривалість латентного періоду знаходиться у зворотній залежності від терміну вагітності. Частота спонтанних пологів через 24, 48 і 96 годин при доношеній вагітності становить 70%, 85% і 95% відповідно у той час як 50% жінок із ПДРПО народжують протягом 168 годин [13].

Передчасний розрив плідних оболонок при доношеній вагітності вважається фізіологічним процесом, поки не минуло 12 годин після їх розриву. 12-годинний інтервал без початку спонтанних пологів був обраний, щоб відрізнити фізіологічний стан від потенційно небезпечної ситуації, яка виправдовує антибіотикопрофілактику. Через 12 годин після ПРПО рекомендовано призначати антибіотикопрофілактику з В-лактамами як лікування першої лінії.

Призначення антибіотиків при ПРПО у разі доношеної вагітності, що не підлягають сумніву, є профілактика інфікування СГБ та лікування клінічних проявів внутрішньоутробної інфекції.

Таким чином, показаннями до призначення антибіотиків є:

1. ТДРПО, якщо латентний період перевищує 12 годин;
2. вагітні з ПРПО, у яких СГБ статус позитивний чи невідомий;
3. очікувальна тактика у вагітних з ПРПО у термінах до 37 тижнів;
4. наявність ознак інфекції (хоріоамніоніту).

Надзвичайно важливим є питання якій схемі лікування антибіотиками, а саме препарат, доза, тривалість надати перевагу. Рандомізовані контрольовані дослідження 2013 року (6800 пацієнток) показали, що порівняно з плацебо/нелікування, викори-

стання антибіотиків було пов'язано зі значним зниженням хоріоамніоніту, неонатальної інфекції, використання сурфактанту, використання неонатальної кисневої підтримки. Даних було недостатньо, щоб визначити, чи будь-яка схема лікування антибіотиками була **кращою за іншу**.

В той же час доведено, що **амоксицилін-клавуланат** асоціюється з підвищеним ризиком неонатального некротизуючого ентероколіту.

За рекомендаціями **The American College of Obstetrician and Gynecologists, 2018 року** для антибактеріальної терапії при ПРПО рекомендується до 37 тижнів внутрішньовенне введення ампіциліну (2 г кожні 6 годин) та еритроміцину (250 мг кожні 6 годин перорально) протягом 48 годин, з подальшим пероральним прийомом амоксициліну (250 мг кожні 8 годин) і еритроміцину (330 мг кожні 8 годин) протягом 5 (або 7) днів загалом.

Азитроміцин може бути альтернативою у разі відсутності еритроміцину, з розрахунком на разову дозу 1 г. **За даними рекомендаціями антибактеріальна терапія включала комбінацію декількох антибактеріальних препаратів.** Поясненням такої тактики було те, що при ПРПО має місце мікс-інфекція, що потребує збільшення кількості антибактеріальних препаратів. Ампіцилін і амоксицилін спрямовані на В-гемолітичний стрептокок, аеробні грамнегативні бактерії і деякі анаероби. Призначення азитроміцину спрямовано на уреоплазму, яка може бути важливою причиною хоріоамніоніту, також забезпечує захист від *Chlamydia trachomatis*, яка є важливою причиною неонатального кон'юнктивіту та пневмонії. Ці рекомендації після 37 тижнів антибіотикопрофілактику не пропонують.

Згідно з клінічними рекомендаціями National Institute for Health and Care Excellence, 2015 року (переглянуті у 2019 та 2022 роках) для антибактеріальної терапії при передчасному розриві плодових оболонок рекомендується використовувати макроліди, зокрема, еритроміцин у дозі 250 мг 4 рази на добу перорально протягом 10 днів. При подальших дослідженнях виникає схильність до призначення інших антибактеріальних препаратів. Так, **рекомендації ACOG 2022 року** надають переваги у призначенні

азитроміцину замість еритроміцину через його легкість введення, покращену шлунково-кишкову переносимість, економічну складову та подібну або кращу ефективність. У **мета-аналізі п'яти обсерваційних досліджень 2022 року**, в яких порівнювали **азитроміцин з еритроміцином** для профілактики майже 1300 вагітностей з ДРПО, **азитроміцин** був пов'язаний із нижчим рівнем клінічного хоріоамніоніту (14,5% проти 24,4%).

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА МОЗ 25.08.2023 № 1533, яка використала найсучасніші джерела доказової медицини рекомендує через 12 годин після ТДРПО застосовувати азитроміцин 500 мг перорально одноразово, потім по 250 мг кожні 24 години протягом 4 днів. Необхідно зупинитися на такому важливому аспекті як носійство СГБ.

Наявність СГБ різко підвищує ризик інфікування у разі ПРПО. Тому СГБ скринінг є обов'язковим, а позитивний або невизначений статус диктують свої принципи призначення антибактеріальної терапії, а саме – **додаткового призначення антибіотиків**: ампіцилін 2 г кожні 6 годин 2 дні, потім амоксицилін 500 мг перорально кожні 8 годин протягом 5 днів.

Таким чином, надзвичайно актуальним залишається питання вибору тактики ведення вагітності при ПРПО: активна чи очікувальна при різних термінах гестації. Застосування антибіотиків у жінок із терміновим ПРПО зводиться до трьох основних показань: профілактика СГБ, лікування ВУІ у разі клінічної підозри та профілактика інфекцій (найбільш суперечливе). Позитивний або невідомий статус на СГБ потребує додаткового призначення антибіотиків. Дослідження підтверджують важливість врахування актуальних клінічних рекомендацій та індивідуальних особливостей для оптимального призначення антибіотиків при допологовому розриві плодових оболонок.

Література:

1. Передчасний розрив плідних оболонок. Клінічна настанова, заснована на доказах. (2023). Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. р. 73. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/08/2023_kn-prpo.pdf?utm_source=chatgpt.com

2. Ubom AE, Vatish M, Barnea ER; FIGO Childbirth and Postpartum Hemorrhage Committee. FIGO good practice recommendations for preterm labor and preterm prelabor rupture of membranes: Prep-for-Labor triage to minimize risks and maximize favorable outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Oct;163 2:40-50. doi: 10.1002/ijgo.15113.
3. Palacio M, Kuhnert M, Berger R, et al. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:183. 28. Ramsauer B, Vidaeff AC, Hosli I, et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis. *J Perinat Med* 2013;41:233e40
4. Liston R, Sawchuck D, Young D. No. 197b-fetal health surveillance: intrapartum consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40:e298e322.
5. Allen MC, Alexander GR, Tompkins ME, Hulseley TC. Racial differences in temporal changes in newborn viability and survival by gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000;14:152-8. Medline:10791659 doi:10.1046/j.1365-3016.2000.00255.x
6. Munson LA, Graham A, Koos BJ, Valenzuela GJ. Is there a need for digital examination in patients with spontaneous rupture of the membranes? *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:562-3. Medline:4061518 doi:10.1016/0002-9378(85)90474-0
7. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al. Immediate 48 delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:444-52. Medline:26564381 doi:10.1016/S0140-6736(15)00724-2
8. Thomson AJ; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabor rupture of membranes from 24+0 weeks of gestation. *BJOG.* 2019;126:e152-66. Medline:31207667 doi:10.1111/1471-0528.15803
9. Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL, van der Ham DP, Willekes C, Berghella V, et al. Immediate delivery compared with expectant management in late preterm prelabor rupture of membranes: An individual participant data meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2018;131:269-79. Medline:29324621 doi:10.1097/AOG.0000000000002447
10. Wojcieszek AM, Stock OM, Flenady V. Antibiotics for prelabor rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD001058. Medline:25352443 doi:10.1002/14651858.CD001807.pub
11. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *TERMPROM Study Group. N Engl J Med.* 1996;334:1005-10. Medline:8598837 doi:10.1056/NEJM199604183341601
12. Keirse MJ, Ottervanger HP, Smit W. Controversies: prelabor rupture of the membranes at term: the case for expectant management. *J Perinat Med.* 1996;24:563- 72. Medline:9120739
13. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003;101:178-93. Medline:12517665

Схема антибактеріальної терапії при передчасному розриві плодових оболонок

ПРОПО до 37 тижнів вагітності

- Азитроміцин 500 мг
одноразово
Далі
- Азитроміцин 250 кожні 24
години до розродження
- +Ампіцилін 2 г кожні 6 год 2
дні
Далі
- Амоксицилін 500 мг кожні 8

ПРОПО після 37 тижнів вагітності

СБГ – негативний
статус

СБГ – невідомий
статус

- Азитроміцин 500 мг
одноразово
Далі
- Азитроміцин 250 кожні 24
години до розродження

- Азитроміцин 500 мг
одноразово
Далі
- Азитроміцин 250 кожні 24
години до розродження
- +Ампіцилін 2 г кожні 6 год 2
дні
Далі
- +Амоксицилін 500 мг кожні 8
годин до розродження

РОЗДІЛ 6

Хоріоамніоніт

Клінічний хоріоамніоніт (ХА) визначають як синдром, що проявляється у матері та плода ознаками місцевого і системного запалення. Зазвичай він зумовлений внутрішньоамніотичною інфекцією або стерильним внутрішньоамніотичним запаленням [1]. Загальна частота випадків ХА складає 4,1%; проте показники варіюються від 0,6% до 19,7% [2,3].

ХА виникає у 1–6% усіх вагітностей, у 1–13% випадків спонтанних пологів та у 40–70% передчасних пологів, що супроводжуються ПРПО. Поширеність ХА під час пологів на 21–24 тижні вагітності досягає 94% [4].

Частота формування ХА тісно пов'язана з ПРПО: найчастіше ХА спостерігається при ПРПО, але може також виникати за умов цілих навколоплідних оболонок. Згідно зі статистикою, 15% випадків ХА діагностуються під час вагітності, тоді як 85% – в інтранатальний період [5].

ХА асоціюється з підвищеним ризиком КР, необхідністю переливання донорської крові, а також із розвитком післяпологової кровотечі, викликаної гіпотонією матки або її розривом. Часто виникають ускладнення, такі як ендоміометрит, ранова інфекція, абсцеси, септичний тромбофлебіт малого тазу або навіть сепсис [6].

Новонароджені, народжені від матерів із ХА, мають підвищений ризик розвитку неонатального сепсису, бронхолегеневої дисплазії, внутрішньошлуночкових крововиливів, перивентрикулярної лейкомаляції та навіть неонатальної смерті [7, 8, 9, 10].

Дані щодо зв'язку між ХА, церебральним паралічем та іншими ураженнями нервової системи залишаються суперечливими. Деякі дослідження підтверджують наявність такого зв'язку, тоді як інші не знаходять переконливих доказів [7].

Фактори ризику хоріоамніоніту [11]:

1. Тривалі пологи
2. Тривалий латентний період при ПРПО
3. Значна кількість внутрішніх акушерських досліджень у пологах, особливо при ПРПО

4. Внутрішнє акушерське (пальцьове) дослідження замість огляду в дзеркалах при ПРПО
5. Істміко-цервікальна недостатність
6. Інвазивний моніторинг стану плода та пологової діяльності
7. Інтрацервікальний балонний катетер для преіндукції/індукції пологів
8. Наявність збудників статевих шляхів (наприклад, інфекції, які передаються статевим шляхом, колонізація СГБ, бактеріальний вагіноз)
9. Перші пологи
10. Амніотична рідина, забарвлена меконієм
11. Вживання алкоголю та куріння
12. Хоріоамніоніт при попередніх пологах

Через гетерогенну природу станів, що входять до визначення хоріоамніоніту, у літературі використовуються різні терміни для точнішого опису конкретних станів.

До таких термінів належить, зокрема, **внутрішньоутробна інфекція**. У нормі навколоплідна рідина стерильна, тому в результатах аналізу не повинно бути виявлено жодних бактерій [12].

1. $\geq 10^5$ КУО/мл (100 000 КУО/мл і більше)
 - Інтерпретація: Значне бактеріальне забруднення.
 - Що це означає: Підтверджує інфекцію.
2. $10^3 - 10^5$ КУО/мл (1 000–100 000 КУО/мл)
 - Інтерпретація: Помірний ріст бактерій.
3. $< 10^3$ КУО/мл (менше 1 000 КУО/мл)
 - Інтерпретація: Мінімальний ріст бактерій.

Додаткові фактори для оцінки:

- Клінічний стан матері.
 - Стан плода.
 - Паралельні лабораторні показники (лейкоцитоз, рівень глюкози в навколоплідних водах).
- Гістологічний хоріоамніоніт.

Гістологічні ступені хоріоамніоніту

1. *Легка стадія (ранній хоріоамніоніт):*

- o Вогнищеві або мінімальні зміни.
- o Лейкоцитарна інфільтрація на рівні децидуальної оболонки.

- о Запалення може бути обмежене тільки одним шаром (наприклад, хоріоном).
- 2. *Помірна стадія:*
 - о Залучення амніону, хоріону та децидуальної оболонки.
 - о Виражена лейкоцитарна інфільтрація.
 - о Можливі ознаки початкового некрозу в тканинах оболонок.
- 3. *Тяжка стадія:*
 - о Поширення запалення на всі шари плодового міхура.
 - о Значний некроз тканин.
 - о Можливе ураження плодових судин, що вказує на високий ризик фетального сепсису.

Гістологічна класифікація за залученням структур

1. Хоріонічний тип (поверхневий):

- о Запалення обмежується хоріоном.
- о Характерний для ранніх стадій інфекції.

2. Амніонічний тип (глибокий):

- о Залучення амніону із помітними ознаками запалення.
- о Часто асоціюється із клінічними проявами хоріоамніоніту.

3. Васкуліт плодових судин (фунізит):

- о Запалення пуповинних судин або судин плаценти.
- о Є ознакою значного ураження з високим ризиком для плода.

Гістологічна класифікація за залученням структур

1. Хоріонічний тип (поверхневий):

- о Запалення обмежується хоріоном.
- о Характерний для ранніх стадій інфекції.

2. Амніонічний тип (глибокий):

- о Залучення амніону із помітними ознаками запалення.
- о Часто асоціюється із клінічними проявами хоріоамніоніту.

3. Васкуліт плодових судин (фунізит):

- о Запалення пуповинних судин або судин плаценти.
- о Є ознакою значного ураження з високим ризиком для плода.

Ступені за поширенням (система патологів):

1 ступінь: Запалення локалізоване на децидуальній оболонці.

2 ступінь: Запалення поширюється на амніон.

3 ступінь: Уражені судини пуповини або плода (фунізит).

Клінічне значення:

- ✓ Легка та помірна стадії зазвичай добре піддаються лікуванню за умови своєчасного розродження.
- ✓ Тяжкі форми асоціюються з високим ризиком ускладнень, включаючи фетальний сепсис, неонатальну інфекцію та перинатальну смертність.

Гістологічні патологічні стани, що зустрічаються при хоріоамніоніті, мають різну частоту в залежності від тяжкості процесу, залучення структур і ступеня ураження плодових оболонок. У дослідженнях наведені такі відсоткові дані щодо поширеності різних патологічних станів при хоріоамніоніті:

Основні гістологічні зміни та їх поширеність (%):

1. Лейкоцитарна інфільтрація в децидуальній оболонці (рання стадія):

- o Частота: 30–50%.
- o Характеризується початковою відповіддю на інфекцію.

2. Запалення амніону та хоріону:

- o Частота: 40–70%.
- o Включає розповсюдження запалення на плодові оболонки.

3. Васкуліт судин плаценти (плодові судини):

- o Частота: 15–25%.
- o Ураження судин є ознакою значного прогресування процесу та високого ризику для плода.

4. Фунізит (запалення пуповинних судин):

- o Частота: 20–30%.
- o Відображає розвиток інфекції, яка поширилася на пуповину.

5. Некроз тканин оболонок:

- o Частота: 10–15%.
- o Виникає при тяжких формах хоріоамніоніту та свідчить про виражену деструкцію тканин.

6. Мікроабсцеси в оболонках:

- o Частота: 5–10%.

- о Спостерігаються при тривалому перебігу інфекції.
- Клінічно маніфестний хоріоамніоніт (із симптомами) супроводжується більш високою частотою важких уражень, таких як фунізит і некроз.
- У випадках субклінічного хоріоамніоніту (безсимптомного перебігу) частіше виявляються легкі форми запалення.
- Частота уражень також залежить від збудника: бактеріальна інфекція (наприклад, *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*) частіше спричиняє тяжкі зміни.

Як гістологічний, так і клінічний ХА пов'язані з раннім і пізнім початком сепсису у новонароджених [13].

Нещодавно експертна група Національного інституту дитячого здоров'я та розвитку людини запропонувала використовувати для позначення ХА описовий термін "**внутрішньоутробна інфекція**". Згідно з цією концепцією, термін "хоріоамніоніт" рекомендовано замінити більш загальним визначенням — "**внутрішньоутробне запалення, інфекція або їх поєднання**" (так званий "потрійний І", або *Triple I*).

Класифікація *Triple I* рекомендована для впровадження в клінічну практику з метою стандартизації підходів до діагностики, оцінки та ведення вагітних жінок і їхніх новонароджених із цим діагнозом. Експерти підкреслюють, що ізольована лихоманка у матері не є синонімом ХА. Окрім того, була запропонована програма подальших досліджень, спрямована на вдосконалення підходів до визначення та лікування цього складного клінічного стану [14].

У нормі навколоплідні води вважаються **стерильними** в більшості випадків.

Однак сучасні дослідження показують, що в них можуть бути присутні мікроорганізми в незначній кількості, які не викликають запалення.

Наявність мікроорганізмів у водах частіше свідчить про **інфекцію або патологічний стан**, особливо якщо спостерігаються запальні зміни. Зразок береться шляхом амніоцентезу або при розриві плодових оболонок. У стерильних навколоплідних водах бактеріальний посів повинен бути негативним.

При ХА посів часто позитивний на анаеробні, аеробні бактерії або мікоплазми. Найчастіше виділяються *E. coli*, *GBS*, або *Ureaplasma*.

При ХА інфекція може проникати в амніотичні оболонки та навколоплідні води різними шляхами. Найпоширеніші з них

1. Висхідний шлях (ascendant pathway)

Найпоширеніший механізм проникнення інфекції при хоріоамніоніті (до 85–90% випадків). Інфекційні агенти колонізують піхву або шийку матки, проникають через цервікальний канал, а далі в плодові оболонки і навколоплідну рідину.

Фактори ризику:

- o Бактеріальний вагіноз (наприклад, *Gardnerella vaginalis*).
- o ПРПО, що порушує стерильність амніотичної порожнини.
- o Зниження бар'єрної функції слизової пробки в цервікальному каналі.
- o Цервікальна недостатність, що сприяє відкриттю шийки матки до терміну.

Клінічний приклад:

У жінок з ПРПО бактеріальні агенти, такі як *Ureaplasma urealyticum*, можуть швидко інфікувати амніотичну порожнину, викликаючи запалення

2. Гематогенний шлях (гематогенна дисемінація). Рідкісний, але важливий шлях проникнення інфекції. Патогени з крові матері проникають через плацентарний бар'єр до плода та амніотичних оболонок. Зокрема:

- *Listeria monocytogenes* – часто пов'язана з вживанням заражених продуктів (молочні продукти, м'ясо).
- Вірусні інфекції: *цитомегаловірус (ЦМВ)*, *вірус краснухи*, *парвовірус В19*.
- Гострі бактеріємії (наприклад, при сепсисі).

Клінічний приклад:

У вагітної жінки з лістеріозом через гематогенний шлях патоген може інфікувати плаценту, спричиняючи запалення і можливу загибель плода.

3. Контактний шлях (інфекція з суміжних органів).

Інфекція може поширюватися з прилеглих запалених органів, проникаючи через суміжні тканини в матку, зокрема:

- o Апендицит (гостре запалення апендикса).
- o Перитоніт або пельвіоперитоніт.

- о Абсцес яєчника або запалення фалопієвих труб (сальпінгоофорит).

Клінічний приклад:

При гострому апендициті інфекція може поширитися на амніотичні оболонки, особливо у випадку їх близького анатомічного контакту.

4. Ятрогенний шлях – внаслідок медичних процедур, зокрема

- о Амніоцентез (прокол оболонок для забору амніотичної рідини).
- о Встановлення внутрішньоматкового катетера для моніторингу плода.
- о Інвазивні діагностичні та терапевтичні втручання, наприклад, цервікальний шов.

Клінічний приклад:

Після амніоцентезу можуть бути випадки інфекції, якщо порушується стерильність інструментів.

5. Лімфогенний шлях. *Надзвичайно рідкісний механізм, при якому інфекція потрапляє в матку через лімфатичні шляхи від інших вогнищ інфекції.*

Клінічний приклад:

У жінок із запаленням тазових лімфовузлів, наприклад, при туберкульозі, можливе поширення патогенів до амніотичних оболонок.

6. Низхідний шлях (з маткових труб). *Інфекція поширюється з фалопієвих труб через порожнину матки до амніотичних оболонок.*

Фактори ризику:

- о Хронічний сальпінгоофорит.
- о Запальні захворювання органів малого тазу

Клінічний приклад:

При хронічній інфекції фалопієвих труб (*Chlamydia trachomatis* або *Neisseria gonorrhoeae*) інфекція може спровокувати запалення навколоплідних оболонок.

Таким чином:

- **Найчастіший шлях:** Висхідний (85–90% випадків).
- **Рідкісні шляхи:** Гематогенний, низхідний, лімфогенний, контактний.

- **Ятрогенний шлях:** Уникається за умов дотримання стерильності під час процедур.

Патогенез.

За нормального перебігу вагітності природні захисні механізми плаценти запобігають розвитку запальних змін у хоріоні та інших плодових оболонках. Ці механізми включають кілька видів Toll-подібних рецепторів, які розпізнають ліганди мікроорганізмів та ініціюють захисну реакцію у відповідь на пошкодження епітелію. Виділення дефензину, секреторних лейкоцитарних інгібіторів протеїназ і елафінів сприяє руйнуванню бактерій та нейтралізації їхніх пошкоджувальних факторів.

Однак масивне проникнення інфекційних агентів через висхідний, спадний або гематогенний шляхи може порушити місцевий імунітет. Протеази, які продукують ці мікроорганізми, руйнують колагенові волокна плодових оболонок і чинять пряму пошкоджувальну дію на плаценту.

Запальний процес при ХА посилюється через опосередковані механізми, зокрема виділення цитотоксичних цитокінів, матриксних металопротеаз і апоптоз. Крім того, підвищена концентрація мікробних фосфоліпаз у навколоплідній рідині стимулює посилений синтез простагландинів із тканинних фосфоліпідів, що може призвести до передчасного початку пологової діяльності.

Плід може інфікуватися внутрішньоутробно, заковтуючи заражену амніотичну рідину. У понад 80% випадків захворювання уражується фетоплацентарний комплекс: запалення поширюється на міжворсинчастий простір, а судини базальної децидуальної оболонки піддаються тромбозу.

Українські дослідники виявили, що у вагітних на терміні 22–27 тижнів спостерігаються відмінності порівняно з пацієнтками на гестаційному терміні 28–34 тижні через відсутність системного цитокінового дисбалансу. Було встановлено, що ПРПО на термінах 28–36 тижнів пов'язаний із системною запальною відповіддю, тоді як до 28 тижнів цей процес обмежується локальними змінами у хоріоні та плодових оболонках [15].

На думку вчених, вкрай передчасні пологи є менш передба-

чуваними через локальний характер біохімічних змін, які можна виявити лише у навколоплідних водах. За їхніми даними, 93% передчасних пологів на термінах 22–28 тижнів зумовлені ПРАО, тоді як на пізніших термінах цей показник знижується до 45–50% [16].

Сьогodenній термін хоріоамніоніту базується на основі клінічних та лабораторних ознаках [11].

Клінічні та лабораторні ознаки хоріоамніоніту

Імовірний діагноз:

Лихоманка – температура $\geq 39,0^\circ \text{C}$ одноразово АБО від $38,0^\circ \text{C}$ до $38,9^\circ \text{C}$ під час двох або більше вимірювань з інтервалом у 30 хвилин без іншої явної причини ПЛЮС одна або більше ознака з наступних:

- Початкова тахікардія плода >160 ударів за хвилину протягом ≥ 10 хвилин, за винятком акцелерацій, децелерацій і періодів помітної варіабельності.
- Кількість лейкоцитів у крові матері >15 Г/л за відсутності використання антенатальних глюкокортикостероїдів і зсув лейкоформули вліво.
- Гнійна АР, що витікає з цервікального каналу, візуалізується при огляді в дзеркалах.

Підтверджений діагноз:

Усе вищезазначене ПЛЮС об'єктивні лабораторні ознаки інфекції, а саме:

- Лабораторні дослідження АР, отриманої шляхом амніоцентезу: позитивне фарбування за Грамом на наявність бактерій, низький рівень глюкози, високий вміст лейкоцитів за відсутності домішок крові, або позитивні результати посіву, АБО
- Патологогістологічні ознаки інфекції або запалення або обох у плаценті, плодових оболонках або судинах пуповини (фунісит).

Хоріоамніоніт найчастіше викликають такі мікроорганізми:

- Анаеробні бактерії (наприклад, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*).
- Факультативні анаероби:

- o *Escherichia coli* (*E. coli*) – найбільш поширений збудник.
- o Group B *Streptococcus* (GBS, *Streptococcus agalactiae*).
- Аеробні бактерії:
- o *Ureaplasma urealyticum*.
- o *Mycoplasma hominis*.

У випадку імовірного ХА рекомендується негайне народження (шляхом індукції пологів або кесаревого розтину) незалежно від терміну вагітності

Стандартне медикаментозне лікування ХА включає ампіцилін та аміноглікозид. Найчастіше це є гентаміцин, хоча кліндаміцин може бути доданий для лікування анаеробних патогенів [17]. Цефазолін може використовуватися замість ампіциліну для матерів з легкою алергією на пеніцилін, а кліндаміцин або ванкоміцин можуть використовуватися, коли інфіковані матері можуть страждати від тяжкої алергії на пеніцилін. У випадках передчасних пологів або ПРПО пеніцилін або ампіцилін часто призначають як хіміотерапевтичний засіб для запобігання колонізації плода СГБ. Для хіміопрфілактики СГБ під час пологів рекомендується використовувати лише пеніцилін. Використання пеніциліну замість ампіциліну може уникнути колонізації плода ампіцилін-резистентною кишковою паличкою. Обґрунтуванням використання ампіциліну при підозрі на хоріоамніоніт у матері є те, що ампіцилін лікує СГБ, види *Haemophilus*, багато штамів ентерококів та *Lmonocytogenes*.

Кліндаміцин може використовуватися для лікування золотистого стафілокока та анаеробів. Гентаміцин забезпечує широкий спектр дії проти грамнегативних бактерій. Ці антибіотики слід вводити внутрішньовенно. Згадані вище препарати, як правило, безпечні для матері та плода. Абсолютним протипоказанням до використання цих антибіотиків є відома алергічна реакція на них. При використанні антибіотиків, особливо аміноглікозидів, завжди слід враховувати функцію нирок. При ХА ці антибіотики слід використовувати лише під час пологів, коли у матері підвищена температура. NICE застерігає, що при необхідності застосування гентаміцину під час пологів внутрішньовенно, дозу слід обирати один раз на добу. Першу дозу антибіотика необхідно призначити

якомога швидше після початку плогів або коли виникає підозра на інфікування і продовжувати застосування до народження дитини.

Після вагінальних пологів додаткові дози не потрібні, однак після кесаревого розтину показана одна додаткова доза обраного режиму [17]. Можна розглянути можливість додавання препарату для перекриття анаеробних збудників у разі розродження КР – кліндаміцин або метронідазол – для зменшення ризику ендометриту. Альтернативні схеми лікування ХА включають монотерапію ампіциліном-сульбактамом, піперациліном-тазобактамом, цефотетаном, цефокситином або ертапенемом.

За наявності інфекції сечовивідних шляхів слід використовувати відповідний антибіотик або комбінацію антибіотиків для лікування специфічної бактерії, виділеної з сечі.

Еритроміцин рідко використовується для лікування ХА у жінок з алергією на пеніцилін. Він не є ефективним для попередження інфікування СГБ, адже значна кількість штамів цього збудника є стійкими до макролідів.

Bacteroides – це рід анаеробних грамнегативних бактерій, які є частиною нормальної мікрофлори кишечника, рідше зустрічаються в ротовій порожнині та статевих шляхах. Водночас, вони можуть спричинити тяжкі анаеробні інфекції при порушенні бар'єрів тканин. У разі виявлення цих збудників етіологічним чинником ХА, препаратами вибору є імідазоли, карбапенеми, піперацилін-тазобактам та кліндаміцин.

Peptostreptococcus – це рід грампозитивних анаеробних коків, що є частиною нормальної мікрофлори шкіри, ротової порожнини, кишечника та статевих шляхів. Водночас, при порушенні бар'єрних функцій організму ці бактерії можуть спричинити інфекції, включаючи абсцеси, ендокардит, сепсис тощо. Препаратами для лікування інфекції, спричиненої цими збудниками, є пеніциліни та їх комбінація з клавулоновою кислотою, метронідазол, кліндаміцин (у разі алергії на пеніциліни) та карбапенеми (резерв для тяжких полімікробних інфекцій).

Escherichia coli (E. coli) – один із найбільш поширених збудників хоріонамніоніту, особливо на тлі ПРПО. Його патогенність зумовлена наявністю вірулентних факторів, таких як адгезини,

ендотоксини (ліпополісахариди), капсульні антигени та резистентність до антибіотиків. Особливо важливою з точки зору патогенності є здатність *E.coli* продукувати β -лактамази широкого спектру, що значно збільшує їх резистентність до антибактеріальних препаратів. Рекомендована антибактеріальна терапія для *E. coli* при ХА включає комбінацію *ампіциліну та гентаміцину*, у разі *продукції штмамом β -лактамаз широкого спектру* – карбапенеми або комбінацію бета-лактамів з інгібіторами (*пінерацилін-тазобактам*), у разі *мультирезистентних штамів* – колістин, фосфоміцин.

Ureplasma urealyticum – це частина нормальної мікрофлори урогенітального тракту, але за певних умов може спричиняти інфекційні ускладнення, зокрема хоріоамніоніт у вагітних. Це грамнегативний бактерійоподібний мікроорганізм, який не має клітинної стінки, тому не чутливий до антибіотиків, що діють на синтез пептидоглікану (бета-лактаміних в першу чергу). Ріст мікроорганізму залежить від ферменту уреазу, який розщеплює сечовину. ***Mycoplasma hominis*** – це мікроорганізм без клітинної стінки, що може спричиняти інфекції в урогенітальному тракті, включаючи бактеріальний вагіноз, цистит, пієлонефрит та інші урогенітальні інфекції. Також він може бути асоційований з екстрагенітальними інфекціями, зокрема в післяопераційний період. Для лікування ХА, спричиненого цими збудниками, застосовують азитроміцин, доксициклін та левофлоксацин.

Література:

1. Conde-Agudelo A, Romero R, Jung EJ, Garcia Sánchez AJ. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Dec;223(6):848-869. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.044.
2. Carter SWD, Neubronner S, Su LL et al. Chorioamnionitis: An Update on Diagnostic Evaluation. *Biomedicines.* 2023 Oct 28;11(11):2922. doi: 10.3390/biomedicines11112922.
3. Garg A, Jaiswal A. Evaluation and Management of Premature Rupture of Membranes: A Review Article. *Cureus.* 2023 Mar 24;15(3):e36615. doi: 10.7759/cureus.36615.
4. Racusin DA, Chen HY, Bhalwal A et al. Chorioamnionitis and adverse outcomes in low-risk pregnancies: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):5555-5563. doi: 10.1080/14767058.2021.1887126.
5. Venkatesh KK, Glover AV, Vladutiu CJ, Stamilio DM. Association of chorioamnionitis

- and its duration with adverse maternal outcomes by mode of delivery: a cohort study. *BJOG*. 2019 May;126(6):719-727. doi: 10.1111/1471-0528.15565.
6. Racusin DA, Chen HY, Bhalwal A et al. Chorioamnionitis and adverse outcomes in low-risk pregnancies: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Dec;35(25):5555-5563. doi: 10.1080/14767058.2021.1887126.
 7. Rath C, Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. Effect of Probiotic Dose Escalation on Gut Microbiota and Clinical Outcomes in Preterm Infants-A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2023 Oct 20;10(10):1710. doi: 10.3390/children10101710.
 8. Vellamgot AP, Salameh K, Habboub LHM et al. Suspected clinical chorioamnionitis with peak intrapartum temperature <380C: the prevalence of confirmed chorioamnionitis and short term neonatal outcome. *BMC Pediatr*. 2022 Apr 11;22(1):197. doi: 10.1186/s12887-022-03239-9.
 9. Gupta S, Forbes-Coe A, Rudd D, Kandasamy Y. Is peripartum maternal fever alone a reliable predictor of neonatal sepsis? A single-centre, retrospective cohort study. *J Paediatr Child Health*. 2021 Sep;57(9):1420-1425. doi: 10.1111/jpc.15492.
 10. Gad A, Alkhdr M, Terkawi R, Alsharif H et al. Associations between maternal bacteremia during the peripartum period and early-onset neonatal sepsis: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2024 Aug 15;24(1):526. doi: 10.1186/s12887-024-04980-z.
 11. Наказ МОЗ України 1533 від 25.08.2023 «Передчасний розрив плодових оболонок. Клінічна настанова, заснована на доказах»
 12. Romero R, Pacora P, Kusanovic JP et al. Clinical chorioamnionitis at term X: microbiology, clinical signs, placental pathology, and neonatal bacteremia – implications for clinical care. *J Perinat Med*. 2021 Jan 26;49(3):275-298. doi: 10.1515/jpm-2020-0297.
 13. Kovács K, Kovács ÓZ, Bajzát D et al. The histologic fetal inflammatory response and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2024 May;230(5):493-511.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2023.11.1223.
 14. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2018 Jun;59(3):231-237. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.09.001.
 15. Загородня О.С., Біла В.В., Антонюк М.І., Тимошук К.В. Рівень глюкози в амніотичній рідині як доклінічний маркер хоріоамніоніту. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023.№6.с 57–62. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2023.289997>
 16. National Institute for Health and Care Excellence (2021) Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. NICE guideline [NG195] <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-205721-antibiotikoterapiya-neonatalnih-infektsij-nice-2021>
 17. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment NICE guideline Reference number:NG195 Published: 20 April 2021Last updated: 19 March 2024

Схема антибактеріальної терапії при хоріоамніоніті

- Ампіцилін 2,0 перша доза та по 1г наступні введення кожні 12 годин
- + Гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла кожні 12 годин
- + Метронідазол 500 мг в/в (якщо пологи закінчились КР)
- КР - + 1 доза після пологів

У разі алергії на пеніциліни!!!

- Цефазолін < 120 кг 2 г в/в; ≥ 120 кг 3 г в/в Стартова доза 2г, при необхідності подальшого введення – наступні дози по 1г.
- + Гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла кожні 12 год
- +Метронідазол 500 мг в/в (якщо пологи закінчились КР)
- КР - +1 доза після пологів

Продовжити в післяпологовому періоді за таких факторів ризику:

- Персистенція гіпертермії,
- Ознаки системної запальної відповіді

Післяпологові септичні ускладнення

Післяпологові септичні ускладнення – це ускладнення, що розвиваються в післяпологовому періоді протягом 42 днів (до кінця 6-го тижня) і безпосередньо пов'язані з вагітністю та пологами.

Післяпологові септичні ускладнення – це полімікробні захворювання, в більшості випадків (80–90%) обумовлене асоціацією аеробних та анаеробних умовно – патогенних мікроорганізмів, що входять до нормальної мікрофлори статевих шляхів у жінок.

Виділяють [1–3]:

- ✓ Грампозитивні коки: S-трептококи групи А і В, стафілококи, ентерококи
- ✓ Грам негативні палички: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*
- ✓ Анаеробні організми: *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Prevotella* та *Clostridium*
- ✓ Інші: *Mycoplasma*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Чекаючи на ідентифікацію збудника інфекції, застосовують емпіричну антибіотикотерапію, враховуючи характер первинного вогнища інфекції, функціональний стан печінки, нирок, імунної системи пацієнтки, а також фоновий рівень стаціонарних інфекційних збудників. Варто пам'ятати про клінічне значення вивільнення ендотоксину (LPS), що індукується антибіотиками, тобто враховувати ступінь індукції токсинів різними антибіотиками. Утворення ендотоксину зростає таким чином: карбапенеми – найменше; аміноглікозиди, фторхінолони, цефалоспорини – найбільше.

Виходячи з необхідності пригнічення росту всього передбачуваного спектра збудників акушерської інфекції, широко застосовуються нижче приведені **схеми поєднаної антибактеріальної терапії**:

Схема 1

Цефалоспорини II–III покоління внутрішньовенно:

- Цефуроксим по 1,5 г 3 р/добу або

- Цефтріаксон 2,0г 1 раз на добу або
- Цефотаксим по 2,0 г 3 р/добу +
- Метронідазол по 500 мг/3 р/добу.

Цефалоспорины є відповідною альтернативою ампіциліну та гентаміцину. Було використано кілька поколінь цефалоспоринів. Спочатку цефазолін, цефалоспорин першого покоління, використовувався як альтернатива ампіциліну в поєднанні з гентаміцином. Цефалоспорины наступних поколінь застосовувалися без гентаміцину (наприклад, цефотетан, цефокситин, цефтизоксим тощо). Новіші цефалоспорины привертають увагу через їх ширший діапазон антимікробної дії. Обґрунтування призначення цього режиму антибіотикотерапії: (1) цефтріаксон має покращену дію на аеробні бактерії [4, 5].

Метронідазол показав оптимальну дію на анаеробні мікроорганізми [6].

На підставі думки експертів, метронідазол 500 мг внутрішньовенно був запропонований як альтернатива кліндаміцину при кесаревому розтині. У пацієток з алергією на пеніцилін замість ампіциліну можна використовувати кліндаміцин 900 мг внутрішньовенно кожні 8 годин, ванкоміцин 1 г внутрішньовенно кожні 12 годин або еритроміцин 500 мг–1 г внутрішньовенно кожні 6 годин.

Схема 2

Гентаміцин в/в або в/м 5–6 мг/кг 1р/добу +

Кліндаміцин внутрішньовенно по 900 мг 3 р/добу.

Однак гентаміцин та кліндаміцин неефективні проти *Ureaplasma spp.* або *M. hominis*. У цих бактерій відсутня клітинна стінка, тому β -лактами (пеніциліни та цефалоспорины) та глікопептиди (ванкоміцин) не є ефективними протимікробними засобами [7,8].

Гентаміцин також неефективний проти *U. parvum* та *U. urealyticum*. Він може бути нефротоксичним та ототоксичним [9].

Схема 3

Амоксицилін/клавуланат по 1,2г 3–4р/добу або
Ампіцилін /сульбактам по 1,5–3,0 г 4 р/добу.

Великим досягненням в антимікробній терапії стала розробка нових бета-лактамних антибіотиків. Ці антибіотики містять бета-лактамне кільце, яке зв'язується з ферментами в клітинній стінці бактерій, такими як пеніцилінзв'язуючі білки. Слабка клітинна стінка бактерій спричиняє осмотичний стрес, тому ці типи антибіотиків є бактерицидними, а не бактериостатичними. Оскільки бактерії можуть виробляти бета-лактамази, які руйнують бета-лактамне кільце і спричиняють стійкість до антибіотиків, були розроблені інгібітори бета-лактамази для використання в поєднанні з бета-лактамними протимікробними засобами. Прикладами є клавуланова кислота, сульбактам, тазобактам та циластатин. Популярними комбінаціями є ампіцилін + сульбактам, яка вважається еквівалентною комбінації ампіциліну та гентаміцину [10,11], піперацилін та тазобактам із кларитроміцином або без нього, а також тикарцилін + клавуланова кислота, широко застосовуються в клінічній практиці. Піперацилін, пеніцилін з полярним бічним ланцюгом, який посилює проникнення в грамнегативні бактерії, часто використовується для лікування інфекцій, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* (також відомий як антипсевдомонадний пеніцилін), проте має слабку активність проти *Staphylococcus aureus*. Тикарцилін також ефективний проти грамнегативних бактерій, таких як *Pseudomonas aeruginosa* та *Proteus vulgaris*, і є одним із небагатьох антибіотиків, ефективних проти *Stenotrophomonas maltophilia*.

Схема 4

Карбапенеми, клас антибіотиків, які зазвичай резервуються для відомих або передбачуваних множинних лікарсько-стійких бактеріальних інфекцій, включають ертапенем, меропенем та іміпенем. Ці антибіотики часто використовуються для лікування множинно резистентних грамнегативних бактерій, таких як *Pseudomonas* spp. та *Acinetobacter* spp. Ертапенем вводиться вну-

трішньовенно кожні 24 години, що робить його зручним у застосуванні. Після уточнення видового складу мікрофлори слід проводити симптоматичну терапію відповідно до збудника та визначення його чутливості до різних лікарських засобів. Антибіотики проникають у грудне молоко і можуть бути потенційно небезпечними для дитини. Жінкам, що годують грудьми, потрібно вирішити питання про тимчасове припинення годування під час терапії. Протипоказаними під час годування грудьми є тетрацикліни, фторхінолони, сульфаніламід, метронідазол, тінідазол, кліндаміцин та карбапенеми. Антимікробна терапія вважається ефективною, якщо основні симптоми захворювання зникають протягом 24–48 годин. У такому випадку рекомендується замінити антибіотик та продовжити парентеральну терапію до клінічного покращення. Слід також розглянути можливість наявності позаматкового джерела інфекції, наприклад, пневмонії, пієлонефриту або медикаментозної лихоманки. Необхідно розширити обстеження, включивши загальний аналіз крові, посів крові та сечі, УЗД, ОМТ та КТ.

Принципи антибіотик профілактики інфекцій.

- 1) При кесарському розтині проводять після відділення дитини шляхом одноразового в/в введення антибіотика у середньодобовій дозі;
- 2) Якщо під час операції було підтверджено інфекція то цей препарат можна використовувати й для антибіотикотерапії;
- 3) Продовження введення антибіотика після 24 годин з моменту закінчення операції не приводить до підвищення ефективності профілактики ранової інфекції;
- 4) Профілактичне передчасне призначення антибіотиків до оперативного втручання недоцільне, оскільки це призводить до порушення біоценозу шлунково-кишкового тракту.

Післяпологовий ендометрит – це запалення поверхневого шару ендометрія.

Ендоміометрит – це поширення запалення з базального шару ендометрія на міометрій.

Панметрит – це поширення запалення з ендометрія та міометрія на серозний шар матки.

Враховуючи, що глибину запалення можна визначити лише гістологічно, при клінічному діагнозі ендометрит та ендоміометрит вважаються аналогічними діагнозами. Це є найпоширеніша форма післяпологової інфекції. Її частота становить від 1% до 3% у пацієток без факторів ризику після нормальних спонтанних вагінальних пологів. У пацієток з факторами ризику частота збільшується до 5–6% [12].

Фактори ризику

(Згідно настанов Up To Date Pjstpartum endometritis від 22.08. 2023):

- кесарів розтин (особливо після початку пологів);
- хоріоамніоніт; затяжні пологи;
- тривалий безводний проміжок;
- часті вагінальні дослідження;
- велика кількість меконію в амніотичній рідині;
- ручне видалення плаценти/ ручна ревізія стінок порожнини матки;
- ЦД матері або важка форма анемії;
- передчасні або запізнілі пологи;
- колонізація *Streptococcus group B*;
- носова колонізація *Staphylococcus aureus*;
- важка колонізація піхви *E. Coli*.

Широке впровадження кесаревого розтину в акушерську практику суттєво зменшило перинатальні втрати. Однак, це також спричинило значне збільшення частоти та тяжкості післяпологових гнійно-запальних захворювань. Розширення показань до абдомінального розродження частково обумовлене успіхами антибіотикотерапії та появою нових, високоефективних антибактеріальних препаратів. Відповідна профілактика антибіотиками може знизити ризик післяродового ендометриту [13, 14].

КР асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ендометриту із 5–20 кратним збільшенням, в порівнянні з природними вагінальними пологами [15, 16].

Ендометрит є початковим локалізованим процесом. Запізне-

на його діагностика і нераціональне лікування можуть призвести до подальшого поширення інфекції. Частота важких ускладнень ендометриту, до яких належить перитоніт, важкі абсцеси, сепсис, становить 2%, але саме на їхню частку припадає значна кількість випадків материнської смертності [17, 18]. З матки хворих на післяродовий ендометрит виділяються мікроорганізми переважно в асоціаціях, в яких переважають анаероби.

Найчастіше збудниками післяпологового ендометриту є ентробактерії, ентерококи та бактероїди як облигатні анаероби. Аеробні грамнегативні палички становлять 60,6% від усіх генітальних ізолятів, а 29,9% складають грампозитивні кокки.

Переважаючими збудниками були: *Escherichia coli* (32,7%), *Enterococcus faecalis* (13,0%), *Streptococcus* spp. (12,1%), *Klebsiella* spp. (10,4%), *Enterobacter* spp. (10%), *Staphylococcus aureus* (4,8%), *Proteus mirabilis* (3,9%) і *Pseudomonas aeruginosa* (3,3%) [19]. Розподіл мікроорганізмів відрізнявся залежно від методу пологів – після кесаревого розтину або вагінальних пологів. У пацієток після кесаревого розтину спостерігалася більша частка аеробних бактерій, таких як *Staphylococcus aureus* (12,5% проти 2,3% у пацієток, які народжували вагінально), *Pseudomonas aeruginosa* (8,7% проти 1,5% у пацієток, які народжували вагінально) та *Enterococcus faecium* (7,1% проти 1,0% при вагінальних пологах, $P < 0,02$). З іншого боку, зменшилася частка *Klebsiella* spp. (5,3% проти 12,0% у пацієток після кесаревого розтину, $P < 0,05$), *Streptococcus* spp. (6,9% проти 13,8% при вагінальних пологах, $P < 0,01$) і *Bacteroides* spp. (1,2% проти 5,7% при вагінальних пологах, $P < 0,02$) у пацієток, які перенесли кесарів розтин. При врахуванні попередньої антибіотикотерапії не було виявлено жодних змін у типі або пропорції культивованих організмів, незалежно від виду інфекції [20].

Мікоплазми та хламідії найчастіше викликають мляві, хронічні форми захворювання. Частота виявлення мікоплазм як збудників післяродового ендометриту становить близько 10%, тоді як *Chlamydia trachomatis* виявляється у 2–3% хворих. Цей вид збудника викликає переважно пізні форми захворювання, що розвиваються через 4–6 тижнів після пологів.

Хоча і рідко, важкі інфекції, спричинені *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium sordellii* або *Clostridium perfringens*, пов'язані з підвищеною хворобливістю та смертністю [21]. Група стрептококів В, також відомий як *Streptococcus agalactiae*, є факультативним грампозитивним організмом. Стрептококи цієї групи є фізіологічним компонентом кишкової та вагінальної мікробіоти здорових жінок. Шлунково-кишковий тракт є резервуаром для стрептококів цієї групи та місцем їх постійної колонізації. Вагінально-ректальна колонізація стрептококами може бути періодичною, транзиторною або постійною. Загальна частота материнської колонізації стрептококами групи В становить 19,3%, що відповідає даним багатьох інших первинних та оглядових звітів по всьому світу.

Клінічний перебіг може варіювати від безсимптомного до патогенного. Мікроорганізм може спричинити інфекції сечовивідних шляхів, внутрішньоамніотичні інфекції, ендометрит та передчасні пологи. Стрептококи групи В є основною причиною інфекцій у новонароджених. Ризик неонатального інфікування групою В стрептококів з раннім початком (ЗНГ) пов'язаний з колонізацією сечостатевого та шлунково-кишкового тракту у матері. Приблизно 50% жінок, які є колонізованими стрептококами групи В, передають бактерії своїм новонародженим. Таким жінкам проводиться профілактика антибіотиками під час вагітності. Внутрішньовенно введений пеніцилін або ампіцилін є найкращими препаратами першої лінії [22–24].

Діагноз та рекомендовані клінічні дослідження

(Згідно настанов Up To Date Pjstpartum endometritis від 22.08. 2023)

Клінічні ознаки:

Лихоманка ($\geq 38,0$ °C) + одна або більше з наступних ознак

- Такікардія, яка паралельна підвищенню температури;
- Біль або болючість (маткова або абдомінальна) без інших встановлених причин;
- Гнійний дренаж з матки

Тривожні симптоми:

Температура тіла $\geq 39,4$ °C або

Температура тіла $\geq 38,9$ °C + одна або більше з наступних ознак:

- Пульс ≥ 110 ударів на хвилину, зберігається протягом 30 хв;
- Частота дихання ≥ 20 на хвилину, зберігається протягом 30 хв;
- Лейкоцитарний склад крові показує $\geq 10\%$ паличок;
- Артеріальний тиск $\leq 90/60$ мм ртутного стовпчика, зберігається проти 30 хвилин;
- Підвищена концентрація молочної кислоти (>2 ммоль/л);
- КС, знижений діурез, знижена перистальтика кишечника

Діагностика:

- Збір анамнезу/фізикальне обстеження;
- Загальний аналіз крові з формулою (лейкоцитоз 15 тис кл/мкл – 30 тис кл/мкл), загальний аналіз сечі, СРБ;
- УЗД, ОМТ;
- Аналіз виділень, посів виділень, посів сечі.

У пацієнтів з підозрою на сепсис проводять **додаткові дослідження:**

- Пульсоксиметрія, діурез, оцінка стану свідомості;
- Прокальцитонін, протромбіновий час, метаболічна панель (повинна включати креатинін, білірубін, трансамінази), лактат венозної крові; посів крові та урогенітальних виділень.

Бактеріологічні критерії

Порожнина матки після пологів є нестерильною і заселена мікроорганізмами, які проникають туди з піхви. Це вимагає диференціації збудників захворювання від мікробів-контамінантів. Для цього використовуються кількісні критерії для оцінки ступеня обсіменіння порожнини матки. Виділяють три ступені обсіменіння: низький (менше 5×10^2 КУО/мл), помірний (5×10^3 КУО/мл) та високий (більше 5×10^3 КУО/мл).

Низький ступінь спостерігається переважно у здорових породіль, помірний – як у здорових, так і у хворих, а високий – переважно у хворих. У випадках, коли ендометрит викликаний монокультурою аеробних або анаеробних бактерій, вони висіваються з матки у високому титрі. Для розвитку ендометриту обсіменіння порожнини матки монокультурою має бути вище, ніж за наявності асоціації мікроорганізмів.

Характерно, що, незважаючи на високий ступінь обсіменіння порожнини матки монокультурою, ендометрит у цих випадках протікає у легшій формі, ніж за наявності аеробно-анаеробних асоціацій. Так, лише анаероби викликають 48% випадків ендометриту з легким перебігом та 16% з тяжким перебігом; аероби – відповідно 8% та 4%. Це підтверджує значущість синергічної дії анаеробних та аеробних бактерій при ендометриті.

Враховуючи частіше виникнення ендометриту, викликаного лише анаеробами, збільшення їх кількості при ендометриті на кілька порядків у порівнянні зі здоровою маткою та значне переважання за кількістю загальної мікробної обсіменіння порожнини матки, можна припустити домінуючу роль цих мікроорганізмів у виникненні ендометриту.

Лікування. Основними компонентами лікування післяпологового ендометриту є антибактеріальна, інфузійна, десенсибілізуюча, утеротонічна терапія, при виявленні УЗД ознак залишків: кюретаж для видалення некротичного матеріалу, бажано вакуумний кюретаж з наступним направленням матеріалу на ПГД; за потреби – антикоагулянти, імуностимулюючі препарати, а також немедикаментозні методи лікування. До оперативного лікування вдаються у разі неефективності консервативної терапії за наявності негативної динаміки в перші 24–48 годин лікування, розвитку тяжкого сепсису або/та септичного шоку, або/та при виникненні маткової кровотечі, що не піддається іншим методам терапії. Хірургічне лікування полягає у лапаротомії та екстирпації матки з матковими трубами та дренажуванні червоної порожнини.

На сучасному етапі акушерської практики користуються схемою лікування рекомендованою схемою лікування є схема антибіотиків згідно настанов Up To Date Pjstpartum endometritis від 22.08. 2023.

Бажана початкова схема:

- Ампіцилін 2 г в/в кожні 12 годин
- + Метронідазол 500мг в/в кожні 8 годин
- + Гентаміцин 5 мг/кг кожні вісім годин (без навантажувальної дози).
- Якщо алергія на Пеніцилін – Цефазолін 2г в/в кожні 12 годин.

Якщо є відсутність сприятливої реакції протягом 24–48 годин призначають:

- Кліндаміцин 1200 мг в/в кожні 24 години,
- далі 600 мг кожні 12 годин
- + Гентаміцин 3 мг/кожні 24 години (переважно) або 1,5 мг/кг кожні вісім годин (без навантажувальної дози)
- + метронідазол 500 мг в/в при кесарському розтині.

При відсутності сприятливої реакції протягом 24–48 годин призначають:

- Грандазол (Левофлаксаці + Орнігіл) 100 мг кожні 12 годин або Меропенем (Імепенем) 500 мг/ 1 г кожні 8 годин.

Якщо виявилася сприятлива реакція протягом 24–48 годин розцінюють це, як неускладнений післяпологовий ендометрит.

Профілактика

Із-за значного збільшення поширення та смертності від ендометриту після кесарського розтину АСОГ рекомендує профілактичні антибіотики перед усіма операціями. Недавній огляд Cochrane показав значне зниження ризику післяродових інфекцій, включаючи ендометрит, при призначенні відповідних антибіотиків. Режим, рекомендований в Практичних бюлетенях АСОГ з профілактичними антибіотиками в пологах, рекомендує призначати цефалоспорин першого покоління, такий як цефазолін 1 г внутрішньовенно одноразово, вводимо протягом 1 години до розрізання шкіри. Крім того, дані свідчать про поліпшення результатів у пацієнтів, що мали кесарів розтин після пологів, яким в доповнення до стандартної передопераційної профілактики (наприклад, цефазолін) вводили азитроміцин 500 мг внутрішньовенно протягом 1 години. Підвищений ризик післяродової інфекції слід обговорити з пацієнтами до кесарського розтину в рамках процесу інформованої згоди [25].

Інфікована післяпологова рана – це комплекс місцевих і загальних реакцій тканин і системи організму, що спрямовані на ізоляцію і подальше відторгнення некротизованих тканин, боротьбу з інфекцією, подальше відновлення і заміщення пошкоджених структур організму. Можливе інфікування епізіотомії

перінеотомії, розриву промежени, піхви, шийки матки, післяопераційної рани передньої черевної стінки після операції кесарського розтину. Інфікована післяпологова рана після епізіотомії спостерігається рідко і небезпеки для здоров'я жінки зазвичай не становить. На рані після кесаревого розтину інфікована післяпологова рана виникає у 3–15% [26, 27].

На передній черевній стінці після операції кесарського розтину запалення може виявлятися на шкірі, підшкірній клітковині, фасціях

Інфекційні ускладнення можуть розвиватися не тільки в післяопераційній рані, але одночасно і в легенях, сечовій системі, печінці, кістках. Позаопераційна локалізація інфекційних ускладнень може стати причиною смерті.

Клінічні ознаки:

- Скарги
 - На інтенсивний, нерідко пульсуючий біль в ділянці рани;
 - На підвищення температури тіла – субфебрильна або до 38–39 °С.
- Місцеві зміни
 - П'ять ознак запалення (пентада Цельса-Галена): rubor (почервоніння), tumor (набряк), calor (жар), dolor (біль), function laesa (порушення функції);
 - Характерні відокремлювання із рани. Певні збудники утворюють характерного виду гній: стафілокок – гній жовтуватого відтінку; стрептокок – рідкий жовто-зеленого кольору гній, що має іноді вигляд сукровиці; синьогнійна паточка – гній дає зелене фарбування пов'язки; для кишкової палички властивий своєрідний запах і бурий колір відокремлюваного; неклостридіальна та клостридіальна анаеробна інфекція характеризується розплавленням тканин, їх желеподібним виглядом, без формування типового гною.
 - Поширеність. Можуть бути обмежені ураження або широкі гнійні осередки. При обмеженому ураженні з метою усунення гострого гнійного процесу достатньо використання місцевого лікування гнійної рани. При широких гнійних осередках необхідно використовувати максимальні дози

антибіотиків парентерально. З урахуванням видового складу мікрофлори, виділеної з різних біологічних середовищ (кров, сеча, тканини рани та ін.), може стати питання комбінування антимікробних лікарських засобів.

Провідні збудники ранової інфекції: стафілококи (*S. aureus*, *S. epidermidis*); гемолітичні та негемолітичні стрептококи; представники сімейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp.); неферментуючі грамнегативні бактерії (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.); облігатні неспороутворюючі анаероби (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *F. nucleatum*, *P. melaninogenicus*). Одночасно зі збільшенням бактеріальних інфекцій, викликаних різними грампозитивними та грамнегативними бактеріями, зростає частота інфікування грибами роду *Candida* та аспергілами внаслідок широкого використання антимікробних, кортикостероїдних засобів.

Принципи лікування гнійних ран:

1. Лікування проводиться відповідно до фази запалення.
2. Пріоритет віддається хірургічному втручанню на вогнище запалення.
3. Лікування має бути комплексним, спрямованим на всі ланки патогенезу хірургічних інфекцій.

Призначення антибіотиків залежить від загального статусу пацієнта. При підвищенні температури у першу добу найчастіше призначають емпіричну антибактеріальну терапію таблетовану (амоксцилін/ клавунолова кислота, ципрофлоксацин). Потім призначення антибіотиків коригується залежно від результатів бактеріальних посівів, враховуючи чутливість виявлених збудників до антибіотиків. Симптоматична терапія охоплює купірування болю і корекцію пошкоджених органів і систем. Крім хірургічної обробки виконується місцеве лікування і дренивання рани. Після купірування загальних процесів і появи в рані грануляційної тканини виконують закриття шкірного дефекту методом накладання вторинних швів або одним із варіантів шкірної пластики.

Виділяють три фази процесу ранового загоєння:

- ✓ Запалення – у цій фазі рана звільняється від девіталізованих тканин і чужорідних тіл.
- ✓ Проліферації (регенерації) – у цій фазі рана заповнюється клітинним матриксом – основою для формування рубця і скорочується.
- ✓ Дозрівання (ремоделювання) – у цій фазі рана закривається, міцність рубцевої тканини зростає.

Друга і третя фази загоєння постійні незалежно від типу загоєння рани і настають тільки після епітелізації рани.

Завдання місцевого лікування у I фазі ранового процесу є:

- Відторгнення некротичних тканин;
- Евакуація раневого ексудату;
- Поліпшення живлення тканин рани;
- Запобігання подальшому інфікуванню.

Практично всіма цими якостями володіють мазі, виготовленні на водорозчинній основі – Левосин, Левомеколь тощо.

Завданнями місцевого лікування у II фазі ранового процесу є:

- Боротьба з інфекцією в рані
- Захист утворених ранових грануляцій
- Стимуляція регенерації тканин

У другій фазі ранового процесу показано використання препарату Банеоцин у вигляді мазі.

Завданням місцевого лікування в III фазі ранового процесу є стимуляція репаративних процесів і епітелізації:

Вичікує стимуляції росту епітелію можна використовувати:

- Актовегін гель і мазь;
- Солкосерил гель і мазь;
- Препарати прополісу.

Схеми місцевої терапії.

- Грамнегативні бактерії, зокрема, синьогнійна паличка:
 - Мафеніду ацетат мазь 10%;
 - Нітацид мазь.
- Неспорогенна анаеробна інфекція у поєднанні з аеробною:
 - Діоксидин мазь 5%;
 - Нітазол гель;

- Діоксиколь мазь;
- Нітацид;
- Стрептонітол.
- Наявність у рані некротично змінених тканин:
- Мірамістин/ультралізін мазь;
- Протогентин мазь
- Можуть бути застосовані:
- Іхтіолова мазь
- Сірчана-дьогтярна емульсія рицинової олії 10% (лінімент бальзамічний за Вишневським)
- Лінкоміцинова мазь
- Еритроміцинова мазь
- Тетрациклінова мазь
- Гентаміцинова мазь
- Стрептоцидова мазь
- Лінімент синтоміцину 5%.
- Шкірно-пластичні операції застосовуються:
- При значних дефектах;
- Після очищення рани від некротичних мас;
- За відсутності місцевого запалення;
- При появі нової сполучної тканини в рані з великою кількістю кровоносних судин;
- За неможливості самостійного загоєння гнійної рани.

Перитоніт – це запалення очеревини, яке виникає у післяпологовому періоді.

У практичному відношенні найбільше значення має перитоніт після кесаревого розтину, оскільки саме з цією нозологічною формою найчастіше стикаються акушери-гінекологи. Інші форми перитоніту спостерігаються значно рідше. Частота перитоніту після кесаревого розтину варіює в різних стаціонарах (від 0,1 до 0,5%) і значною мірою залежить від тяжкості стану вагітних та породіль, а також від рівня надання акушерської допомоги.

У хворих, які перенесли кесарів розтин, виділяють три можливі механізми *інфікування черевної порожнини*.

При першому варіанті перитоніт виникає внаслідок інфікування очеревини під час кесаревого розтину. Другий варіант – дже-

релом інфікування може бути підвищена проникність кишкової стінки для бактерій та їх токсинів унаслідок порезу кишківника. Третій та найчастіший варіант обумовлений інфікуванням черевної порожнини внаслідок розходження швів на матці.

Збудниками акушерського перитоніту можуть бути як аеробні, так і анаеробні мікроорганізми. Всі бактерії, які викликають розвиток ендометриту після кесаревого розтину, у разі прогресування локального процесу в матці (особливо при неадекватній терапії), можуть призвести до виникнення перитоніту. Через те, що акушерський перитоніт зустрічається значно рідше, ніж хірургічний, зведені дані про мікрофлору відсутні. З аеробних грамнегативних мікроорганізмів у перитонеальному ексудаті найчастіше виявляється кишкова паличка, з грампозитивних – ентерококи, з неспороутворюючих анаеробів – бактероїди. Варто пам'ятати, що бактеріологічне дослідження ексудату черевної порожнини зазвичай проводиться в умовах активної антибактеріальної терапії первинного вогнища інфекції, що слід враховувати при інтерпретації отриманих даних.

Діагностика перитоніту [28–32]:

- **Об'єктивні дані:** Загальний стан середньої тяжкості або важкий; шкіра бліда; тахікардія; підвищена температура тіла; язик сухий; живіт помірно роздутий; передня черевна стінка не бере участі в акті дихання; позитивні симптоми подразнення очеревини та інші.
- **Лабораторні дані:** Токсико-запальні зміни в периферичній крові та сечі; токсичні зміни печінкових та ниркових комплексів.
- **Апаратні дані:** а) УЗД органів черевної порожнини (в'яла або відсутня перистальтика кишечника, наявність вільної рідини – випоту, можлива візуалізація ураженої ділянки, що безпосередньо викликала перитоніт); б) Оглядова рентгенограма черевної порожнини (гіперпневматоз, велика кількість чаш «Клойбера», які не мають форми, можливо – вільний газ під куполом діафрагми);
- **Дані діагностичної лапароскопії** (у сумнівних випадках).

Принципи лікування післяпологового перитоніту:

При акушерському перитоніті показання до оперативного

усунення вогнища інфекції є абсолютними, за умови, що стан пацієнтки це дозволяє.

1. Провести передопераційну підготовку протягом 2–3 годин, спрямовану на усунення больового синдрому, відновлення об'єму крові, білкових та електролітних порушень.
2. Оперативне лікування полягає у ліквідації причини перитоніту: ревізія органів черевної порожнини, екстирпація матки з матковими трубами, санація і дренивання черевної порожнини мінімум з двох контрапертур.
3. Післяопераційне лікування залежить від розповсюженості та тяжкості перитоніту.

Антибіотикотерапія починається в ході корекції дегідратації або після увідного наркозу. Антибіотикотерапію продовжувати мінімум 7 діб.

Призначають:

- Цефотаксиму натр. Сіль 1,0 в/м по 3 рази+ метронідазол 100 мл в\в 2 рази на добу;
- Амоксицилін-клавуланат 1,2 в/в 3 рази на добу;
- Моксифлоксацин по 400 мг 1 раз на добу в/в, Лівोфлоксацин 500 мг в\в 1 раз на добу+ Метронідазол розч.100 мл в/в 2 рази на добу, як альтернатива при більш тяжкому стані Цефепім 2,0 в/в 2 рази на добу + Метронідазол розчин 100 мл в/в 2 рази;
- Цефоперазон сульбактам по 2,0г 2–3 рази на добу;
- Меропенем 500 мг в/в 4 рази на день;
- Іміпенем/целастин 500 мг в/в 4 рази на день

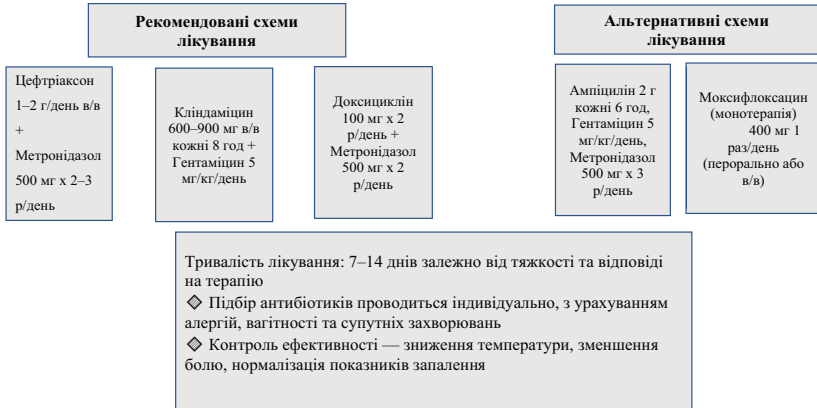
Література:

1. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol. 2021 Mar;224(3):251-257. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.
2. Smaill FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 28;2014(10):CD007482. doi: 10.1002/14651858.CD007482.pub3.
3. Meaney-Delman D, Bartlett LA, Gravett MG, Jamieson DJ. Oral and intramuscular treatment options for early postpartum endometritis in low-resource settings: a systematic review. Obstet Gynecol. 2015 Apr;125(4):789-800. doi: 10.1097/AOG.0000000000000732.

4. Kafetzis DA, Brater DC, Fanourgakis JE, Voyatzis J, Georgakopoulos P. Ceftriaxone distribution between maternal blood and fetal blood and tissues at parturition and between blood and milk postpartum. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983 Jun;23(6):870-3. doi: 10.1128/AAC.23.6.870.
5. Lamb HM, Ormrod D, Scott LJ, Figgitt DP. Ceftriaxone: an update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infections. *Drugs.* 2002;62(7):1041-89. doi: 10.2165/00003495-200262070-00005.
6. Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs.* 1997 Nov;54(5):679-708. doi: 10.2165/00003495-199754050-00003.
7. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Oct;18(4):757-89. doi: 10.1128/CMR.18.4.757-789.2005.
8. Tantengco OAG, Yanagihara I. Current understanding and treatment of intra-amniotic infection with *Ureaplasma* spp. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Sep;45(9):1796-1808. doi: 10.1111/jog.14052.
9. Beeton ML, Chalker VJ, Jones LC, Maxwell NC, Spiller OB. Antibiotic Resistance among Clinical *Ureaplasma* Isolates Recovered from Neonates in England and Wales between 2007 and 2013. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct 12;60(1):52-6. doi: 10.1128/AAC.00889-15.
10. Conde-Agudelo A, Romero R, Jung EJ, Garcia Sánchez AJ. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Dec;223(6):848-869. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.044.
11. WHO recommendations for the prevention and treatment of perinatal infections in mothers. Geneva: World Health Organization; 2015. ISBN-13: 978-92-4-154936-3,
12. Singh N, Sethi A. Endometritis - Diagnosis, Treatment and its impact on fertility - A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod.* 2022 Aug 4;26(3):538-546. doi: 10.5935/1518-0557.20220015.
13. Настанови Up To Date Pjstpartum endometritis від 22.08. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/postpartum-endometritis>
14. Lv X, Ren X, Xu J, Wu H. Effect of prophylactic use of cefazolin in caesarean section on postoperative infection: A meta-analysis. *Int Wound J.* 2024 Apr;21(4):e14740. doi: 10.1111/iwj.14740.
15. Williams MJ, Carvalho Ribeiro do Valle C, Gyte GM. Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 4;3(3):CD008726. doi: 10.1002/14651858.CD008726.pub3.
16. Andzane D, Miskova A, Krone A, Rezeberga D. Impact of Intraoperative Factors on the Development of Postpartum Septic Complications. *Medicina (Kaunas).* 2023 Sep 10;59(9):1637. doi: 10.3390/medicina59091637.
17. Solt I, Frank Wolf M, Michlin R, Farajun Y, Ophir E, Bornstein J. Intrauterine bacterial growth in elective and non-elective caesarean sections. *J Obstet Gynaecol.* 2021 Jul;41(5):733-738. doi: 10.1080/01443615.2020.1789959.
18. Singh N, Sethi A. Endometritis - Diagnosis, Treatment and its impact on fertility - A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod.* 2022 Aug 4;26(3):538-546. doi: 10.5935/1518-0557.20220015.

19. Aidyn G. Salmanov , Alla D. Vitiuk , Oleg M. Ishchak, Kateryna S. Insarova , Serhii L. Chyrva , Marina L. Kuzomenska , Oleg V. Golianovsky. Surgical site infection after cesarean section in Ukraine, results a multicenter study. *Wiad Lek.* 2021;74(4):934-939 DOI: 10.36740/WLek202104123.
20. Dong H, Song J, Jia Y, Cui H, Chen X. A comprehensive study on the risk factors and pathogen analysis of postoperative wound infections following caesarean section procedures. *Int Wound J.* 2024 Jan;21(1):e14609. doi: 10.1111/iwj.14609.
21. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Mar;224(3):251-257. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.
22. Dalton E, Castillo E. Post partum infections: A review for the non-OBGYN. *Obstet Med.* 2014 Sep;7(3):98-102. doi: 10.1177/1753495X14522784.
23. Donders G, Greenhouse P, Donders F, Engel U, Paavonen J, Mendling W. Genital Tract GAS Infection ISIDOG Guidelines. *J Clin Med.* 2021 May 10;10(9):2043. doi: 10.3390/jcm10092043.
24. Gizachew M, Tiruneh M, Moges F, Tessema B. Streptococcus agalactiae maternal colonization, antibiotic resistance and serotype profiles in Africa: a meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019 Mar 28;18(1):14. doi: 10.1186/s12941-019-0313-1.
25. Hall J, Adams NH, Bartlett L, Seale AC, Lamagni T, Bianchi-Jassir F, Lawn JE, Baker CJ, Cutland C, Heath PT, Ip M, Le Doare K, Madhi SA, Rubens CE, Saha SK, Schrag S, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Gravett MG. Maternal Disease With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 6;65(suppl_2):S112-S124. doi: 10.1093/cid/cix660.
26. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol.* 2020 Feb;135(2):e51-e72. doi: 10.1097/AOG.0000000000003668.
27. Prevention of Streptococcal Infection in Newborn Populations. ACOG Committee Recommendation 797. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics Gynecol* 2020; 135:e51-72.
28. Prevention of group B streptococcal disease with early onset in pregnant women: ACOG Medical Committee, number 782. *Obstetric Gynecologic Res.* July 2019; 134(1):1.
29. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 199: Use of Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):e103-e119. doi: 10.1097/AOG.0000000000002833. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2019 Oct;134(4):883-884. doi: 10.1097/AOG.0000000000003499.
30. Suarez-Easton S, Zafran N, Garmi G, Salim R. Postcesarean wound infection: prevalence, impact, prevention, and management challenges. *Int J Womens Health.* 2017 Feb 17;9:81-88. doi: 10.2147/IJWH.S98876.
31. Barant S, Radbata D, Oberweis D, Jacobs D, Marecaux G, Zielonka E, Maréchal M. Fasciite nécrosante de la paroi abdominale post-césarienne [Abdominal necrotizing fasciitis after caesarean delivery]. *Rev Med Brux.* 2016;37(3):178-182. French.
32. Dhaliwal A, Razick DI, Le N, Akhtar M, Jakobsen J. Culture-Negative Fibrinous Peritonitis in a Postpartum Female. *Cureus.* 2023 Aug 11;15(8):e43339. doi: 10.7759/cureus.43339.

Схема антибактеріальної терапії при післяпологових септичних ускладненнях



Лактаційний мастит

Лактаційний мастит – це запальне ураження молочної залози, яке зазвичай виникає у жінок під час годування груддю. Цей стан розвивається внаслідок закупорки молочних протоків або інфекції, що супроводжується болем, набряком, почервонінням шкіри та підвищенням температури ураженої ділянки. Частота лактаційного маститу варіюється, проте вважається, що з цією проблемою стикаються від 2% до 10% годуючих матерів. Важливість цієї патології полягає в її впливі на здоров'я жінки та успішність грудного вигодовування. Лактаційний мастит може спричинити серйозний дискомфорт і біль, що нерідко призводить до відмови від грудного вигодовування, а також підвищує ризик ускладнень, зокрема утворення абсцесу молочної залози. Для педіатрів, акушер-гінекологів та сімейних лікарів надзвичайно важливо мати чіткі знання і рекомендації щодо ефективного розпізнавання, діагностики та моніторингу лактаційного маститу. Це включає вміння визначати симптоми та лабораторні показники, які сприяють встановленню точного діагнозу, а також забезпечувати належне лікування і підтримку жінок у період грудного вигодовування.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ. Лактаційний мастит виникає у 2–20% жінок, які годують грудьми [1–3]. Метааналіз трьох досліджень показав частоту 11,1 випадків на 1000 тижнів грудного вигодовування (95% ДІ 10,2–12,0), найчастіше епізоди трапляються в перші 4–6 тижнів лактації [2]. Госпіталізація через мастит є рідкісною; в одному дослідженні серед 136459 породіль лише 127 були госпіталізовані з приводу маститу, що становить 9 випадків на 10 000 пологів [4].

Патогенез лактаційного маститу* ще не має повного розуміння, оскільки це захворювання охоплює широкий спектр станів. Воно включає складні взаємодії між мікробіотою молочної залози та генетичними особливостями пацієнтки [5,6]. До сприятливих факторів належать травми сосків, труднощі при грудному вигодовуванні та гіперлактація [6]. Також обговорюється

роль дисбіозу та використання молоковідсмоктувачів у розвитку маститу [6–7]. Механізм розвитку: захворювання починається зі звуження молочних проток, що призводить до застою молока та погіршення його відтоку з ураженої ділянки залози. Якщо цей застій триває понад 12–24 години, створюються умови для розмноження бактерій, що спричиняє інфекційний мастит. Застій молока викликає набряк, який посилює звуження проток, здавлення сусідніх структур та поширення інфекції в тканини залози. У деяких випадках це може призвести до формування абсцесу [8].

Фактори ризику [2, 5]:

1. Проблеми з грудним вигодовуванням.
2. Пошкодження сосків (тріщини, екскоріації).
3. Використання молоковідсмоктувачів.
4. Надмірна лактація.
5. Наявність маститу в анамнезі.

Мікробіологічні збудники [8–12]:

- Основними збудниками інфекційного маститу є *Staphylococcus aureus* і стрептококи.
- Метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) все частіше виявляється у пацієнтів із маститом та абсцесами.
- Рідше причиною маститу можуть бути *Streptococcus pyogenes* (групи А і В), *Escherichia coli*, види *Bacteroides*, *Corynebacterium* та коагулазонегативні стафілококи, такі як *Staphylococcus lugdunensis*.

Профілактика. Щоб знизити ризик розвитку маститу, рекомендується:

- Часте годування грудьми на вимогу або регулярне зціджування молока.
- Поліпшення техніки годування грудьми.
- Використання легкого масажу для покращення відтоку молока [16].

Навчання правильному грудному вигодовуванню є важливою складовою профілактики, хоча підтверджуючі дані обмежені [17, 18].

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ. Лактаційний мастит може мати широкий спектр клінічних проявів — від локалізованого запалення на ранніх стадіях до рідкісних випадків системного ураження.

- Лактаційний мастит: часто характеризується болісною, набряклою та еритематозною ділянкою молочної залози. Захворювання найчастіше виникає в перші три місяці після початку грудного вигодовування. Початкова еритема і ущільнення можуть поширюватися за межі ураженого квадранта, уражаючи всю молочну залозу. У пацієток можуть спостерігатися системні прояви, такі як підвищена температура, озноб і тахікардія. Симптоми, які тривають понад 24 години, вимагають обов'язкового обстеження [5,19].
- Інфекційний лактаційний мастит: характеризується наявністю ущільненої, болючої, почервонілої та набряклої ділянки на одній молочній залозі, що супроводжується лихоманкою вище 38,3°C. Відтік молока може знижуватися. Серед загальних симптомів зустрічаються міалгія, озноб, загальна слабкість і симптоми, схожі на грип. У важких випадках інфекційного маститу можливий розвиток сепсису.
- Сепсис через запущену інфекцію: у рідкісних випадках тяжкий інфекційний мастит може призвести до симптомів сепсису, таких як гіпотензія, прискорене серцебиття, задишка, висока температура, лейкоцитоз та дисфункція органів. Пацієнти з такими симптомами потребують невідкладного обстеження і проведення реанімаційних заходів.

Цей спектр симптомів вимагає своєчасної діагностики та лікування, щоб уникнути серйозних ускладнень.

ДІАГНОСТИЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ. Анамнез та фізикальне обстеження. Лактаційний мастит зазвичай діагностують на основі фізикального обстеження, яке підтверджує наявність набрякlostі та болючості молочної залози у годуючої жінки. У анамнезі можуть бути біль або набряк грудей. Почервоніння шкіри є можливим, але не обов'язковим симптомом. На ранніх етапах клінічні ознаки можуть бути слабо вираженими, іноді супроводжуючись субфебрильною температурою. Для встановлення діагнозу зазвичай не потрібні лабораторні або візуалізаційні методи дослідження. Пацієнтки з бактеріальним маститом зазвичай мають набряк великої частини молочної залози, почервоніння шкіри та підвищену температуру тіла (>38,3°C). Можлива реактивна

лімфаденопатія в пахвовій області, що супроводжується болем і набряком. Серед загальних симптомів можуть бути м'язові болі, лихоманка, слабкість і симптоми, схожі на грип. У важких випадках можуть з'являтися ознаки сепсису.

Лабораторні дослідження

Звичайні лабораторні аналізи не є ключовими для діагностики лактаційного маститу. Однак бактеріологічне дослідження молока може бути корисним у таких випадках:

- Підозра на бактеріальну інфекцію.
- Відсутність ефекту від первинної антибіотикотерапії.
- Симптоми, що свідчать про важку інфекцію або сепсис.

Бактеріологічне дослідження молока – це дослідження зазвичай не проводиться рутинно, але може допомогти у виборі антибіотиків при тяжких або резистентних інфекціях [16,20]. Перед збором молока сосок та ареолу очищають антисептиком або водою з милом. Молоко збирають стерильним методом (без контакту з грудьми або трубками) у стерильну пробірку (5–10 мл), маркуючи його як зразок для бактеріологічного дослідження.

Бактеріологічне дослідження крові зазвичай проводиться у разі тяжкої інфекції, наприклад, при гемодинамічній нестабільності або прогресуванні запалення.

Візуалізаційні дослідження: рекомендуються, якщо стан пацієнтки не поліпшується протягом 48–72 годин після початку лікування. Ультразвукове дослідження є найкращим методом для диференціювання маститу від абсцесу молочної залози [21–25].

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА. Диференціальна діагностика аномалій молочної залози під час лактації охоплює різні стани, серед яких лактостаз, закупорені протоки, галактоцеле, абсцес, а в окремих випадках — рак молочної залози.

– Лактостаз розвивається через міжтканинний набряк, що виникає після початку лактації, або внаслідок накопичення надлишкового молока. Післяпологовий лактостаз — це двостороння наповненість молочних залоз, що зазвичай спостерігається на п'ятий день після пологів, а у випадку кесаревого розтину — на день-два пізніше [26,27]. Розширення альвеолярних проток може спричинити компресію судин та лімфатичних шляхів. Симптоми

включають біль, напруженість і двосторонній набряк залоз, який зазвичай минає самостійно за 24 години [28]. Для полегшення стану рекомендовано підтримуючий бюстгальтер, знеболювальні засоби (ібупрофен) та консультацію спеціаліста з лактації у разі тривалих симптомів. Важливо відрізнити лактостаз від маститу, оскільки перший є двостороннім, а другий зазвичай обмежується однією залозою.

– Закупорені протоки – це локалізовані ділянки перевантаження молочної тканини, які іноді можуть помилково приймати за інфекцію.

– Абсцес молочної залози. Приблизно у 3–11% пацієнток з лактаційним маститом можливе утворення абсцесу [29]. Його ознаками є чітко визначена флюктуційна ділянка, що болюча при пальпації. УЗД допомагає підтвердити діагноз і сприяє керованому дрениванню, яке є основним методом лікування [5, 21, 24, 25, 30].

– Галактоцеле – ця патологія проявляється у вигляді кістозного скупчення рідини, зумовленого обструкцією або звуженням молочних проток [31]. Утворення зазвичай м'які, безболісні, не супроводжуються системними симптомами. УЗД може виявити кісту або складне утворення. Для підтвердження діагнозу іноді використовується аспірація, що покаже молочний вміст.

– Запальний рак молочної залози. Рекомендується розглянути цей діагноз, якщо мастит не реагує на стандартне лікування. Часткове покращення еритеми після антибіотикотерапії не включає злоякісного процесу. Додаткові ознаки включають потовщення шкіри, її набряклість, еритему та зовнішній вигляд шкіри за типом "апельсинової кірки". Часто супроводжується паховою лімфаденопатією. Остаточний діагноз встановлюється шляхом біопсії.

Кожен із цих станів має свої специфічні особливості, які допомагають правильно диференціювати їх та забезпечити адекватне лікування.

ЛІКУВАННЯ. Фізіологічне грудне вигодовування та проти-запальні заходи є ключовими заходами для усунення звуження проток та запобігання бактеріальному маститу. Пацієнти з лакта-

ційним маститом повинні бути поінформовані про комплексний підхід до лікування, навіть якщо додаткове призначення антибіотиків буде необхідним. Кандидатами на консервативне лікування є пацієнтки з локалізованими ураженнями молочної залози та незначними системними симптомами. Покращення має настати протягом 24–48 годин.

Підхід до лікування – початкове лікування легкого лактаційного маститу включає заходи, спрямовані на зменшення болю та забезпечення прохідності молочних проток:

Режим годування: годуйте дитину на вимогу або зцідуйте молоко в обсязі, необхідному немовляті; мінімізуйте використання молоковідсмоктувачів та уникайте застосування накладок на соски [5, 10, 11, 16, 19, 20, 22, 32, 33].

Полегшення болю:

- Місцеві заходи: використовуйте теплі або холодні компреси. Тепло допомагає зменшити біль, а холод сприяє зменшенню набряку та запалення [5].
- Системні заходи: ацетамінофен або ібупрофен допоможуть зменшити біль, запалення та температуру. Уникайте застосування аспірину [32].

Загальні рекомендації:

- Забезпечте адекватний відпочинок і достатнє споживання рідини.
- Уникайте інтенсивного масажу грудей; легкий поверхневий масаж (на зразок лімфодренажу) може бути корисним [34, 35].
- Носіть зручний, але підтримуючий бюстгальтер, який не стискає груди.
- За можливості забезпечте перебування матері та немовляти разом.

Пробіотики. Дані про ефективність пробіотиків для лікування або профілактики маститу залишаються суперечливими. Огляд доступних досліджень не надав остаточних рекомендацій через їхню обмежену кількість і низьку якість доказів [17, 36].

Ознаки бактеріальної інфекції: якщо симптоми зберігаються понад 24–48 годин або супроводжуються лихоманкою чи системними проявами, необхідно додати до лікування антибіотики,

спрямовані на боротьбу з *Staphylococcus aureus* [11, 13, 19, 21, 22, 36, 37].

Антибіотикотерапія. Для пацієнтів із бактеріальними ознаками маститу необхідно застосовувати антибіотикотерапію. Цей підхід замінює традиційну практику призначення антибіотиків усім пацієнтам із лактаційним маститом [19]. Якщо є можливість, результати бактеріологічного посіву молока можуть допомогти вибрати найбільш ефективний препарат. У разі відсутності лікування інфекція може прогресувати до абсцесу. Лікування антибіотиками доповнює базовий клінічний підхід. Згідно з одним обсерваційним дослідженням, поєднання антибіотиків і регулярного спорожнення грудей збільшило частоту зникнення симптомів із 50% до 96% протягом двох тижнів. Грудне вигодовування рекомендується продовжувати навіть за наявності маститу чи абсцесу.

Вибір антибіотиків. Оскільки дані про специфічне лікування маститу обмежені, терапія базується на методах лікування целюліту та інших інфекцій м'яких тканин. Емпіричне лікування має бути спрямоване на *Staphylococcus aureus*.

Легкі інфекції. Пацієнтів із легкими формами захворювання лікують залежно від ризику метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA). До нетяжких випадків належать пацієнти з локальними симптомами маститу (біль, почервоніння, лихоманка, міалгія), які є гемодинамічно стабільними, не мають імунодефіциту та не отримували антибіотиків раніше.

Вибір препарату залежить від доступності, вартості, алергічних реакцій, результатів посіву (за наявності) і місцевої резистентності [5, 33].

► **Без факторів ризику MRSA:**

- Диклоксацилін: 500 мг чотири рази на день.
- Флуклоксацилін: 500 мг чотири рази на день.
- Цефалексин: 500 мг чотири рази на день.

Пацієнтам із гіперчутливістю до бета-лактамів можна призначити альтернативні препарати, які використовуються для лікування MRSA (наприклад, триметоприм-сульфаметоксазол або кліндаміцин).

➤ З факторами ризику MRSA:

- Триметоприм-сульфаметоксазол: 1 таблетка двічі на день, не рекомендований для пацієток із новонародженими (<1 місяця), передчасно народженими та немовлятами із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази [37].
- Кліндаміцин: 450 мг тричі на день. Однак препарат може спричинити *Clostridioides difficile*-асоційований коліт.

Симптоми зазвичай покращуються за 24–48 годин після початку лікування. У неускладнених випадках терапія триває 5–6 днів. У разі уповільненого одужання або імуносупресії тривалість лікування може бути продовжена до 10–14 днів.

Тяжкі інфекції. Пацієнти з важкими формами маститу (лихоманка, гіпотензія, тахікардія, прогресування інфекції) потребують внутрішньовенного лікування в стаціонарних умовах.

➤ Початкова терапія включає:

- Ванкоміцин внутрішньовенно.
- У комбінації з цефтріаксоном (2 г раз на день) або піперациліном-тазобактамом (3,375 г кожні шість годин).

Якщо бета-лактамі антибіотики не підходять, можна застосувати ванкоміцин із аміноглікозидом (наприклад, гентаміцином).

Перехід із внутрішньовенного лікування на пероральне можливий після 48–72 годин клінічного поліпшення.

Загальна тривалість терапії залежить від стану пацієнта та може тривати до 14 днів. Якщо стан не поліпшується протягом 48–72 годин, слід провести УЗД для виключення абсцесу. За відсутності абсцесу необхідно повторити посів молока для корекції антибіотикотерапії та розглянути можливість іншого, неінфекційного процесу. Пацієнти із симптомами сепсису (лихоманка, гіпотензія, тахікардія, тахіпноє, лейкоцитоз, органна дисфункція) потребують негайного інтенсивного лікування.

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ. Раніше основним методом лікування абсцесів вважали розріз і дренирування. Цей підхід знижує ризик рецидивів, але є більш інвазивним порівняно з тонкоглковою аспірацією, а також може викликати рубцювання, пошкодження тканин і незадовільний косметичний результат. Для абсцесів діаметром менше 5 см аспірація голкою є менш травма-

тичним і рекомендованим методом першої лінії. У разі рецидиву або за відсутності ефекту розріз і дренивання стають наступним етапом лікування.

Пероральні антистафілококові антибіотики у поєднанні з багаторазовою аспірацією показали позитивні результати, хоча для складних випадків, таких як інфіковані або закупорені молочні протоки, може знадобитися хірургічне втручання. Аспірація голкою є менш ефективною для абсцесів із локуляціями, незалежно від їх розміру. Згідно з дослідженням у США, у 54 пацієнтів, яким проводили аспірацію під ультразвуковим контролем, медіана кількості процедур становила 2 (діапазон від 1 до 4), при цьому 24% пацієнтів потребували п'ять або більше процедур.

ГРУДНІ ІМПЛАНТАТИ. Жінки з грудними імплантатами можуть годувати грудьми, але успішність цього процесу трохи нижча порівняно з жінками без імплантатів (82% проти 88%, згідно з метааналізом 11 обсерваційних досліджень) [40]. Наявність імплантатів може підвищувати ризик розвитку бактеріальних інфекцій, включаючи лактаційний мастит [41–43]. Згідно з обсерваційним дослідженням, яке охопило понад 28 000 післяпологових жінок, інфекційний мастит спостерігався у 8,3% пацієнок із грудними імплантатами, тоді як серед тих, хто не мав імплантатів, цей показник становив 6,6% (СШ 1,22; 95% ДІ 1,09–1,35) [44]. Водночас абсолютний рівень інфікування в обох групах залишався нижчим за 10%, що є загалом позитивним показником.

Лікування лактаційного чи інфекційного маститу у жінок із грудними імплантатами аналогічне до лікування для пацієнок без імплантатів. У таких випадках антибіотикотерапія може бути корисною до повного зникнення симптомів, таких як почервоніння, або їхнього суттєвого зменшення.

РЕЦИДИВУЮЧИЙ ЛАКТАЦІЙНИЙ МАСТИТ. На сьогодні немає чітко визначених критеріїв для рецидивуючого лактаційного маститу. Повторні випадки цього захворювання можуть бути спричинені постійними труднощами в грудному вигодовуванні, неправильними техніками годування, що призводять до неповного відтоку молока, або недостатнім чи незавершеним курсом антибіотикотерапії. Лікування повторних епізодів лактаційного

мастититу проводиться за тими ж принципами, що й лікування початкових випадків. У таких ситуаціях доцільно проконсультуватися з фахівцем з лактації, щоб виявити та усунути причини, які сприяють рецидивам. Якщо в одній і тій самій зоні молочної залози спостерігаються часті повтори мастити або лікування антибіотиками не дає результатів, це може свідчити про наявність запального раку молочної залози.

Література:

1. Committee on Health Care for Underserved Women, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet Gynecol* 2007; 109:479.
2. Wilson E, Woodd SL, Benova L. Incidence of and Risk Factors for Lactational Mastitis: A Systematic Review. *J Hum Lact* 2020; 36:673.
3. Berens PD. Breast Pain: Engorgement, Nipple Pain, and Mastitis. *Clin Obstet Gynecol* 2015; 58:902.
4. Stafford I, Hernandez J, Laibl V, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients with puerperal mastitis requiring hospitalization. *Obstet Gynecol* 2008; 112:533.
5. Mitchell KB, Johnson HM, Rodríguez JM, et al. Academy of Breastfeeding Medicine Clinical Protocol #36: The Mastitis Spectrum, Revised 2022. *Breastfeed Med* 2022; 17:360.
6. Fernández L, Pannaraj PS, Rautava S, Rodríguez JM. The Microbiota of the Human Mammary Ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10:586667.
7. Mitoulas LR, Davanzo R. Breast Pumps and Mastitis in Breastfeeding Women: Clarifying the Relationship. *Front Pediatr* 2022; 10:856353.
8. Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, et al. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *Int Breastfeed J* 2008; 3:6.
9. Dixon JM, Khan LR. Treatment of breast infection. *BMJ* 2011; 342:d396.
10. Thomsen AC, Espersen T, Maigaard S. Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:492.
11. Amir LH. Breast pain in lactating women--mastitis or something else? *Aust Fam Physician* 2003; 32:141.
12. Li D, Li J, Yuan Y, et al. Risk factors and prognosis of acute lactation mastitis developing into a breast abscess: A retrospective longitudinal study in China. *PLoS One* 2022; 17:e0273967.
13. Jiménez E, Arroyo R, Cárdenas N, et al. Mammary candidiasis: A medical condition without scientific evidence? *PLoS One* 2017; 12:e0181071.
14. Betts RC, Johnson HM, Eglash A, Mitchell KB. It's Not Yeast: Retrospective Cohort

- Study of Lactating Women with Persistent Nipple and Breast Pain. *Breastfeed Med* 2021; 16:318.
15. Schoenfeld EM, McKay MP. Mastitis and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): the calm before the storm? *J Emerg Med* 2010; 38:e31.
 16. Department of child and adolescent health and development. Mastitis: Causes and management. World Health Organization 2000. http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_FCH_CAH_00.13.pdf (Accessed on August 17, 2009).
 17. Crepinsek MA, Taylor EA, Michener K, Stewart F. Interventions for preventing mastitis after childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9:CD007239.
 18. Anderson L, Kynoch K, Kildea S, Lee N. Effectiveness of breast massage for the treatment of women with breastfeeding problems: a systematic review. *JBIM Database System Rev Implement Rep* 2019; 17:1668.
 19. Louis-Jacques AF, Berwick M, Mitchell KB. Risk Factors, Symptoms, and Treatment of Lactational Mastitis. *JAMA* 2023; 329:588.
 20. Spencer JP. Management of mastitis in breastfeeding women. *Am Fam Physician* 2008; 78:727.
 21. Dixon JM. Breast abscess. *Br J Hosp Med (Lond)* 2007; 68:315.
 22. Prachniak GK. Common breastfeeding problems. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29:77.
 23. Berens PD. Prenatal, intrapartum, and postpartum support of the lactating mother. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:365.
 24. Kvist LJ, Rydhstroem H. Factors related to breast abscess after delivery: a population-based study. *BJOG* 2005; 112:1070.
 25. Dener C, Inan A. Breast abscesses in lactating women. *World J Surg* 2003; 27:130.
 26. Breastfeeding Challenges: ACOG Committee Opinion, Number 820. *Obstet Gynecol* 2021; 137:e42.
 27. Hill PD, Humenick SS. The occurrence of breast engorgement. *J Hum Lact* 1994; 10:79.
 28. Zakarija-Grkovic I, Stewart F. Treatments for breast engorgement during lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9:CD006946.
 29. Amir LH, Forster D, McLachlan H, Lumley J. Incidence of breast abscess in lactating women: report from an Australian cohort. *BJOG* 2004; 111:1378.
 30. Lepori D. Inflammatory breast disease: The radiologist's role. *Diagn Interv Imaging* 2015; 96:1045.
 31. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics* 2007; 27 Suppl 1:S101.
 32. National Health Service (NHS). Mastitis. <https://www.nhs.uk/conditions/mastitis/> (Accessed on February 14, 2022).
 33. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD005458.
 34. Witt AM, Bolman M, Kredit S, Vanic A. Therapeutic Breast Massage in Lactation for the Management of Engorgement, Plugged Ducts, and Mastitis. *J Hum Lact* 2016; 32:123.
 35. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD003475.

36. Barker M, Adelson P, Peters MDJ, Steen M. Probiotics and human lactational mastitis: A scoping review. *Women Birth* 2020; 33:e483.
37. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Trimethoprim-Sulfamethoxazole. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501289/> (Accessed on January 17, 2020).
38. Long T, Ning Z, Fu B, et al. Maintaining Breastfeeding During the Treatment of Breast Abscesses Is Not Contraindicated. *Breastfeed Med* 2022; 17:753.
39. Pileri P, Sartani A, Mazzocco MI, et al. Management of Breast Abscess during Breastfeeding. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19.
40. Chen J, Zhu XM, Huynh MNQ, McRae M. Breastfeeding Outcome and Complications in Females With Breast Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthet Surg J* 2023; 43:731.
41. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1984; 73:1191.
42. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 1982; 146:487.
43. ELEK SD, CONEN PE. The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man; a study of the problems of wound infection. *Br J Exp Pathol* 1957; 38:573.
44. Shalev Ram H, Ram S, Wisner I, et al. Associations between breast implants and postpartum lactational mastitis in breastfeeding women: retrospective study. *BJOG* 2022; 129:267.
45. J Michael Dixon, MDAdetola Louis-Jacques, MD. Лактаційний мастит. UpToDate. Оновлено 05 вересня 2023 року;

Схема антибактеріальної терапії маститу

Легка форма

Фактори ризику MRSA відсутні

Доксициклін 500 мг 4 рази на добу

Або

Флуклоксацілін 500 мг 4 рази на добу

Або

Цефалексин 500 мг 4 рази на

Є фактори ризику MRSA

Триметроприм/
сульфаметаксазон 400
мг/80мг 2 рази на добу

Або

Кліндаміцин 450 мг 3 рази на добу

Тяжка форма

Ванкоміцин 500 мг 4 рази на добу

+

Цефтріаксон 2 г один раз на день

Або

Піперацилін/тазобактам
3,375 г 4 рази на добу

Інфекції сечових шляхів у вагітних

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) у вагітних є поширеною медичною патологією під час вагітності. Цистит – одне з найпоширеніших захворювань сечових шляхів серед вагітних жінок. За різними оцінками, він трапляється у 5–10% вагітних. Пієлонефрит, як ускладнення, що може бути важким і потребує спеціального лікування, зустрічається приблизно у 1–2% вагітних жінок [1][2][3].

ІСШ класифікуються на інфекції нижніх сечових шляхів, до яких належить гострий цистит, та інфекції верхніх сечових шляхів, зокрема гострий пієлонефрит [4].

Залежно від клінічних особливостей, ІСШ поділяють на неускладнені та ускладнені. Жінки більш схильні до розвитку ІСШ через анатомічні особливості уретри, які сприяють бактеріальній колонізації. Неускладнені ІСШ охоплюють інфекції нижніх (цистит) та верхніх (пієлонефрит) відділів сечовивідних шляхів, які зазвичай виникають у здорових людей без структурних або неврологічних аномалій.

Неускладнений цистит визначається як гострий, спорадичний або рецидивуючий стан, що виникає за відсутності відомих анатомічних чи функціональних відхилень сечовивідних шляхів і супутніх захворювань. Діагноз із високою ймовірністю можна встановити на основі ретельного збору анамнезу, зокрема симптомів нижніх сечовивідних шляхів (дизурія, часті та імперативні позиви), за відсутності патологічних виділень із піхви [5][6].

Основні фактори ризику розвитку неускладнених ІСШ[7]:

- статевий акт,
- використання сперміцидів,
- наявність нового статевого партнера,
- попередні епізоди ІСШ,
- ІСШ у дитячому віці,
- безсимптомне носійство бактерій (бактеріурія).

Ускладнені ІСШ пов'язані з факторами, які порушують нор-

мальний відтік сечі або ослаблюють захисні механізми організму, зокрема[8][9]:

- обструкція сечовипускання,
- затримка сечі через неврологічні захворювання,
- імуносупресія,
- ниркова недостатність,
- трансплантація нирки,
- вагітність,
- наявність сторонніх тіл (каменів, катетери, дренажні пристрої).

Ускладнення під час вагітності на тлі циститу та пієлонефриту[10]

1. Ускладнення для вагітної:

- Поширення інфекції до пієлонефриту та розвитку сепсису.
- Ниркова недостатність у разі важкого пієлонефриту.
- Передчасні пологи.
- Гіпертонія, прееклампсія.
- Супутні симптоми (сильний біль у животі, попереку, підвищена температура) ускладнюють перебіг вагітності та загальний стан жінки.

2. Ускладнення для дитини:

- Гіпоксія плода.
- Низька маса тіла при народженні.
- Внутрішньоутробна інфекція.
- Підвищений ризик передчасного народження, що може вплинути на розвиток і здоров'я дитини після народження.

3. Загальні ускладнення:

- Повторні інфекції.
- Загроза здоров'ю матері (наприклад, у разі розвитку абсцесу нирки).

Важливо якомога раніше діагностувати й лікувати інфекції сечових шляхів під час вагітності, щоб мінімізувати ризики для матері та дитини.

Лікування ІСШ під час вагітності є надзвичайно важливим. У всьому світі опубліковано рекомендації з лікування, які допомагають лікарям підібрати правильний антибіотик для кожної пацієнтки.

У вагітних жінок безсимптомна бактеріурія виявляється при-

близко у 33,5% випадків. Якщо її не лікувати, вона може перейти у симптоматичний гострий цистит у 34,6% пацієток і прогресувати до пієлонефриту у 11,4% цих випадків. Це супроводжується низкою ускладнень як для матері, так і для ненародженої дитини [11][10] [12].

Сучасний патогенез циститу та пієлонефриту у вагітних жінок ґрунтується на зміні фізіологічних та імунологічних параметрів, що відбуваються в організмі під час вагітності. Ці захворювання зазвичай виникають внаслідок ураження сечовивідних шляхів інфекціями, найчастіше бактеріального походження. Вагітність є періодом підвищеного ризику розвитку сечовивідних інфекцій [13].

Загальні імунологічні і анатомічні предиктори під час вагітності:

1. Імунологічні зміни:

- Імунна система вагітної адаптується для підтримки вагітності та запобігання відторгненню плоду. Це призводить до певного ослаблення імунної відповіді на інфекції, що може збільшити ризик бактеріальних інфекцій.
- Зниження активності Т-лімфоцитів та зміни в цитокіновому профілі можуть призводити до зменшення здатності організму ефективно реагувати на бактеріальні збудники в сечовивідних шляхах.

2. Анатомічні зміни:

- Збільшення розміру матки тисне на сечовий міхур і сечоводи, порушуючи нормальний відтік сечі і створюючи умови для розвитку інфекцій.
- Розслаблення м'язів сечових шляхів через гормональні зміни, зокрема через прогестерон, може знижувати здатність органів швидко евакуювати сечу.
- Зміни у тонусі сечоводів і зниження їх перистальтики можуть призвести до застою сечі та бактеріального росту.

Цистит найчастіше виникає через проникнення бактеріальної інфекції в сечовивідні шляхи. У жінок він спостерігається частіше, оскільки їхня уретра коротша і розташована ближче до анального отвору, що полегшує потрапляння бактерій.

Під час вагітності відбуваються значні зміни в анатомії та фізіології сечової системи:

- Тиск матки: Збільшена матка може тиснути на сечовий міхур, знижуючи його об'єм і порушуючи нормальний відтік сечі.
- Зниження тону сечового міхура: Затримка сечі стає важливим фактором, що сприяє розвитку інфекцій.
- Гормональні зміни: Підвищений рівень прогестерону призводить до релаксації м'язів сечовивідних шляхів і зниження їхньої моторики, що створює сприятливі умови для бактеріального інфікування.

Пієлонефрит може розвиватися внаслідок:

- Зворотного потоку сечі в нирки (рефлюксу).
- Поширення інфекції із сечового міхура.
- Звуження сечоводів через тиск збільшеної матки, що порушує нормальний відтік сечі.

Додатковим фактором ризику є зростаючий об'єм крові під час вагітності, який збільшує навантаження на нирки, сприяючи розвитку інфекцій.

Найпоширеніші збудники циститу при вагітності [14][15][16]

- ✓ Escherichia coli (E. coli): близько 80–90% випадків циститу у вагітних. Ця бактерія є основним збудником, оскільки вона природно знаходиться в кишечнику, а через анальну область може потрапити в сечовий міхур.
- ✓ Клебсієла (Klebsiella spp.): близько 5–10% випадків.
- ✓ Протей (Proteus spp.): близько 3–5%.
- ✓ Стафілококи (Staphylococcus saprophyticus): близько 2–3%. Ця бактерія часто викликає інфекції сечових шляхів у молодих жінок.
- ✓ Ентерококи (Enterococcus spp.): близько 2–3%.
- ✓ Мікоплазми та уреоплазми: менш часто, але можуть бути причиною циститу.

Ешеріхія коли (E. coli)– ця бактерія є основним збудником, оскільки вона природно знаходиться в кишечнику, а через анальну область може потрапити в сечовий міхур.

Найпоширеніші збудники пієлонефриту при вагітності (збудники пієлонефриту часто є тими ж, що і при циститі, але інфекція зазвичай має більш серйозний клінічний перебіг):

- ✓ Escherichia coli (E. coli): 70–85% випадків пієлонефриту у

вагітних. Це основний збудник інфекцій верхніх сечових шляхів, включаючи нирки.

- ✓ Клебсіела (*Klebsiella* spp.): близько 5–10% випадків. Як і при циститі, ця бактерія може викликати пієлонефрит.
- ✓ Протей (*Proteus* spp.): 5–10%. Збудник, який може викликати пієлонефрит через здатність утворювати камені в нирках.
- ✓ Псевдомонада (*Pseudomonas aeruginosa*): близько 2–5%. Рідше, але ця бактерія може викликати пієлонефрит, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом.
- ✓ Стафілококи (*Staphylococcus* spp.): 3–5%. У рідких випадках може спричиняти пієлонефрит, зазвичай у вагітних жінок з хронічними захворюваннями або після оперативних втручань.
- ✓ Ентерококи (*Enterococcus* spp.): 2–5%.
- ✓ Стрептококом групи В (GBS): 56,4%, пов'язана з важкими інфекціями, такими як хоріоамніоніт, ендометрит і пієлонефрит.

Інші рідкі збудники:

- Мікоплазми та уреоплазми: можуть викликати інфекції сечових шляхів, але частота їх виявлення при пієлонефриті та циститі є низькою (менше 2%).

При гострому пієлонефриті із сечі хворих найчастіше виділяють монокультуру збудника захворювання. У разі хронічного перебігу інфекції спостерігаються асоціації мікроорганізмів, які формуються внаслідок суперінфекції. Такі асоціації часто виникають під час катетеризації або інших інвазивних процедур [13].

Протягом життя 40–50% жінок стикаються з інфекціями сечових шляхів, причому у 25% із них розвиваються реінфекція ІСШ. Реінфекція діагностують за наявності трьох епізодів ІСШ протягом останніх 12 місяців або двох епізодів за останні 6 місяців [17][18] [2].

Обов'язкові обстеження при циститі та пієлонефриті під час вагітності є:

1. Загальний аналіз сечі: для виявлення інфекцій, наявності білка, лейкоцитів, еритроцитів і бактерій.
2. Культура сечі: для визначення збудника інфекції і його чутливості до антибіотиків.

3. Аналіз крові (загальний та біохімічний): для оцінки функції нирок і загального стану організму.
4. УЗД нирок і сечового міхура: для визначення стану органів та виявлення можливих аномалій.
5. Клінічний аналіз сечі за Нечипоренко: для детальнішого аналізу наявності лейкоцитів, еритроцитів і циліндрів.
6. Тести на наявність бактерій у сечі (загальна бактеріологічна культура): для визначення наявності інфекційних збудників.
 - Загальний аналіз сечі: в нормі не повинно бути білка, бактерій, крові. Лейкоцити до 5 в полі зору, еритроцити – 0–3.
 - Бактеріальний посів сечі. Культура сечі: важливо знати, який мікроорганізм викликає інфекцію і до яких антибіотиків він чутливий.

$\geq 10^5$ КУО/мл (100 000 КУО/мл):

1. Вважається значущою бактеріурією, особливо при наявності симптомів інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ).
2. Антибіотики зазвичай призначаються на основі результатів антибіотикограми.

10^3 – 10^5 КУО/мл (1 000–100 000 КУО/мл):

1. Може бути значущим, якщо є симптоми ІСШ або підозра на інфекцію.
2. При асимптомній бактеріурії лікування призначають тільки у певних випадках (вагітність, підготовка до урологічних процедур тощо).

$< 10^3$ КУО/мл (менше 1 000 КУО/мл):

1. Зазвичай вважається контамінацією або несуттєвою бактеріурією.
2. Лікування антибіотиками не потрібне.
 - Аналіз крові: підвищені лейкоцити та рівень С-реактивного білка вказують на запальний процес.
 - УЗД: допомагає визначити наявність каменів, запальних змін або обструкцій.
 - Аналіз за Нечипоренко: підвищення лейкоцитів або еритроцитів може свідчити про запалення або травму сечових шляхів.

Основні показники пієлонефриту за даними ультразвукового дослідження (УЗД):

1. Зміни розмірів нирки:
 - Уражена нирка може бути збільшена в розмірі через набряк та запалення.
2. Гіперехогенність паренхіми:
 - Запалена паренхіма нирки стає більш щільною, що проявляється підвищеною ехогенністю.
3. Зниження кортико-медулярної диференціації:
 - Розмитість меж між корковим і мозковим шарами паренхіми, особливо при гострому запаленні.
4. Нерівність контурів паренхіми:
 - Виявляється при наявності інфільтратів або набряків.
5. Зміни в чашково-мисковій системі:
 - Розширення чашково-мискової системи (пієлоектазія) внаслідок обструкції або застою сечі.
6. Рідина в периренальній зоні:
 - Наявність рідини навколо нирки (периренальний набряк) може свідчити про тяжкий перебіг захворювання.
7. Гнійні утворення або абсцеси:
 - При ускладнених формах пієлонефриту (апостематозному або абсцесі нирки) на УЗД можуть визначатися порожнини з неоднорідним вмістом.
8. Зміни кровотоку (за даними доплерографії):
 - Зниження або відсутність кровопостачання в уражених ділянках через ішемію та некроз.
9. Потовщення або набряк стінок сечоводів:
 - Часто супроводжує пієлонефрит, особливо при наявності обструкції.

УЗД є одним із ключових методів діагностики пієлонефриту, але для підтвердження діагнозу важливо враховувати клінічну картину та результати лабораторних досліджень.

Основні принципи дієти при циститі та пієлонефриті у вагітних:

1. Збільшення споживання рідини:

- Пиття важливе для розведення сечі та сприяння виведенню бактерій з сечовивідних шляхів.
 - Рекомендується пити 2–2,5 літра рідини на день, якщо немає протипоказань (наприклад, набряки або хронічна ниркова недостатність).
 - Добре підходять негазовані води, компоти, відвари з трав (калина, ромашка, шипшина), але без вмісту цукру.
 - Можна включати соки (особливо журавлинний або брусничний), оскільки вони мають антисептичні властивості для сечовивідних шляхів.
2. Антибактеріальна дієта (вживання продуктів, що мають протизапальні та антисептичні властивості):
- Журавлина: містить проантоціанідини, які перешкоджають прикріпленню бактерій до стінок сечовивідних шляхів.
 - Брусниця та малина: мають протизапальну та сечогінну дію.
 - Часник та цибуля: мають антисептичні властивості, допомагають знищувати патогенні бактерії.
 - Трави, такі як медунка, календула, ромашка, незабудка, мають м'який сечогінний та протизапальний ефект.
 - Вівсянка: містить багато клітковини і має обволікаючий ефект, що може допомогти заспокоїти слизові оболонки сечових шляхів.
3. Обмеження на сіль і спеції:
- Обмеження споживання солі допомагає зменшити навантаження на нирки, що важливо при захворюваннях сечовивідних шляхів.
 - Спеції, гострі страви та копчені продукти повинні бути обмежені або виключені, оскільки вони можуть дратувати сечовивідні шляхи.
4. Уникання кислотних продуктів:
- Продукти з високим вмістом кислот, такі як цитрусові, кислі ягоди, помідори, можуть подразнювати сечовий міхур і погіршувати симптоми циститу.
5. Збалансоване харчування:
- Вагітні жінки повинні споживати достатньо білків, вугле-

водів і жирів, щоб підтримати нормальний ріст і розвиток плоду. Однак слід надавати перевагу легкозасвоюваним білкам (курятина, риба, молочні продукти, яйця) та здоровим жирам (оливкова олія, авокадо).

- Клітковина допомагає нормалізувати роботу кишечника та підтримувати здоров'я травної системи.
- 6. Відмова від алкоголю та кофеїну:
 - Алкоголь і кофеїн можуть негативно впливати на сечовідні шляхи, спричиняти зневоднення та дратувати слизові оболонки.

Режим дня при циститі та пієлонефриті у вагітних:

1. Лежання та відпочинок:
 - Під час гострого періоду захворювання важливо дотримуватися постільного режиму, особливо при високій температурі та болях. Це допомагає зменшити навантаження на організм і сприяє швидшому відновленню.
 - Після стабілізації стану можна поступово повертатись до звичайного режиму, але не варто перенавантажувати організм.
2. Гідратація:
 - Дуже важливо підтримувати достатній рівень води в організмі, пити багато рідини (не менше 2 літрів на день), щоб сприяти виведенню інфекції та токсинів через сечу. Рекомендуються трав'яні чаї (наприклад, з листя брусниці) або вода з лимоном.
 - Уникайте кави та солодких газованих напоїв, оскільки вони можуть дратувати сечовий міхур.
3. Регулярні прийоми їжі:
 - Харчування повинно бути збалансованим, легким і не надто жирним. Слід вживати більше овочів, фруктів, кисломолочних продуктів, а також білка (риба, курка, яйця).
 - Варто обмежити вживання продуктів, що можуть дратувати сечовий міхур, таких як гострі спеції, солоні страви, цитрусові, шоколад.
4. Виключення стресу:
 - Вагітним важливо уникати стресових ситуацій, оскільки це

може посилити перебіг захворювання та вплинути на загальний стан здоров'я.

5. Тепло та комфорт:

- Протягом дня важливо забезпечити комфортні умови для відпочинку. Вагітним жінкам з циститом або пієлонефритом можна застосовувати теплі компреси на попереk, аби зменшити біль і спазми, але потрібно уникати перегріву.

Лікувальна фізкультура повинна проводитися лише після консультації з лікарем, оскільки у разі загострення інфекції та високої температури фізичні навантаження протипоказані.

1. Легка фізична активність:

- Після полегшення симптомів та стабілізації стану, фізичні вправи можуть включати м'які рухи та дихальні вправи. Вони сприяють поліпшенню кровообігу, зміцненню м'язів і зменшенню ризику затримки рідини в організмі.
- Прогулянки на свіжому повітрі (не у місцях з низькими температурами або вітром) допомагають зберігати активність, не перевантажуючи організм.

2. Дихальні вправи:

- либоке дихання: це допомагає розслабити м'язи, зменшити стрес і поліпшити кровообіг. Вагітна жінка повинна зручно сидіти або лежати, зосередитись на глибокому вдиху через ніс і видиху через рот, повторюючи це по кілька разів.
- Дихання животом: для покращення роботи органів дихання та зменшення напруги на внутрішні органи.

3. Вправи для зміцнення тазового дна:

- Під час вагітності і після пологів важливо зміцнювати м'язи тазового дна. Це можна робити за допомогою вправ Кегеля. Вони сприяють нормалізації кровообігу в області сечового міхура та статевих органів, що допомагає зменшити симптоми циститу.
- Вправи Кегеля включають стискання і розслаблення м'язів, як під час утримання сечі.

4. Розтяжка:

- Легкі вправи на розтягування, спрямовані на зменшення напруги в спині і попереку, допомагають зняти біль і поліп-

шити кровообіг у нирках. Однак важливо уникати сильних навантажень на живіт та спину.

5. Плавання (якщо стан дозволяє):

- Плавання в басейні має дуже позитивний вплив на загальний стан, оскільки воно сприяє розслабленню м'язів і покращенню кровообігу, але під час гострого періоду інфекції плавання має бути обмежене.

Цистит – це запалення сечового міхура.

Симптоми циститу:

- Часті позиви до сечовипускання.
- Відчуття печіння чи болю під час сечовипускання;
- Біль або дискомфорт у нижній частині живота;
- Помутніння сечі, іноді з домішками крові;
- Відчуття неповного випорожнення сечового міхура;
- У важких випадках можливе підвищення температури.

Лікування циститу:

- Антибіотики – призначаються лікарем.
- Знеболювальні засоби для зменшення дискомфорту.
- Питний режим
- Фітотерапія

Антибіотики першого ряду при лікуванні неускладненого циститу у вагітних [10][19]

Лікувальні ефекти	Трометамол (Фосфоміцин-Трометамол)	Нітрофурантоїн (макрокристали або макрокристали/моно-гідрат) (Фурадонін)	Тримеприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX) (ко-тримоксазол)
Доза та тривалість	3 г одноразово (перорально)	Доза: 50–100 мг кожні 6 годин (перорально) протягом 3 днів	Доза: 160/800 мг двічі на добу протягом 3 днів

<p>Особливості застосування під час вагітності</p>	<p>Безпечний під час вагітності категорія безпеки - FDA — B</p>	<p>Препарати з групи нітрофуранів, наприклад, нітрофурантоїн, можуть використовуватися у 2-му триместрі, але їх слід уникати в 1-му триместрі та наприкінці вагітності через ризик гемолізу у новонародженого</p>	<p>Уникається у 1-му триместрі через ризик дефектів нервової трубки та у 3-му триместрі через ризик жовтяниці у новонародженого. Триметоприм є інгібітором дигідрофолатредуктази, що може вплинути на метаболізм фолієвої кислоти й підвищити ризик вроджених дефектів (наприклад, дефектів нервової трубки). Рекомендують прийом фолієвої кислоти в підвищеній дозі (до 5 мг/день), щоб знизити ризик дефіциту фолатів у плода. Другий та третій триместри: Є ризик розвитку гіпербілірубінемії у новонародженого через конкуренцію з білірубіном за зв'язування з альбуміном</p>
---	---	---	--

Примітка: Зверніть увагу, що інформація про реєстрацію препаратів може змінюватися.

Фосфоміцин є антибіотиком широкого спектра дії, який часто використовується для лікування циститу, включаючи випадки у вагітних. Завдяки його ефективності та відносно низькому ризику для плода, він вважається безпечним засобом при вагітності. Фосфоміцин ефективний проти багатьох штамів мультирезистентних бактерій, таких як ESBL-продуценти (*E. coli*, *Klebsiella spp.*). Резистентність до фосфоміцину розвивається повільніше порівняно з іншими антибіотиками, оскільки він має унікальний механізм дії.

Механізм дії. Він діє шляхом блокування синтезу клітинної стінки бактерій, що призводить до їх загибелі. Він блокує фермент енолпіреватдекарбоксилазу, який необхідний для утворення пептидоглікану, основного компонента клітинної стінки. Завдяки цьому бактерії не можуть підтримувати свою структуру і гинуть. Накопичується у сечовивідних шляхах.

Чинники, що впливають на резистентність:

- Мутації у генах, що кодують мішень для фосфоміцину.
- Наявність ферментів, які можуть інактивувати препарат (наприклад, ферменти, що знижують його проникнення в клітину).
- Використання препарату на низьких дозах або без адекватного контролю.
- Перехресна резистентність з іншими класами антибіотиків.

Антибактеріальний спектр, резистентність:

- *Escherichia coli* (*E. coli*): Рівень резистентності в більшості регіонів становить 1–5%. У деяких країнах із високою частотою використання фосфоміцину може досягати 10%.
- *Klebsiella pneumoniae*: Резистентність варіюється від 5% до 20%, залежно від географічного розташування. Для мультирезистентних штамів *Klebsiella pneumoniae* (включаючи КРКП) резистентність може бути вищою – до 30%.
- *Enterococcus spp.*: Резистентність зазвичай невисока, в межах 5–10%, хоча в окремих регіонах може сягати 15%.
- *Pseudomonas aeruginosa*: Фосфоміцин зазвичай неефективний, резистентність перевищує 50%.
- *Proteus spp.*: Резистентність становить близько 20–30%.

- *Staphylococcus saprophyticus* (поширений збудник у жінок репродуктивного віку): Майже повна чутливість із резистентністю < 1%.

Нітрофурантоїн є одним із препаратів вибору для лікування інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ), особливо неускладненого циститу.

Механізм дії: Його механізм дії полягає в тому, що він проникає в клітини бактерій і, за рахунок своєї хімічної структури, утворює реактивні проміжні продукти, які пошкоджують бактеріальну ДНК і інші клітинні компоненти. Це призводить до пригнічення синтезу білків та ферментів, необхідних для нормальної функціонування бактерії, і зрештою викликає її загибель.

Чинники, що впливають на резистентність:

- Механізм дії: Багатофакторний вплив нітрофурантоїну на бактерії уповільнює розвиток резистентності.
- Обмежене застосування: Використання препарату лише для лікування інфекцій сечовивідних шляхів сприяє збереженню низької резистентності.
- Регіональні особливості: У деяких країнах із надмірним використанням антибіотиків резистентність може бути вищою.

Антибактеріальний спектр, резистентність:

- *Escherichia coli* (*E. coli*): У більшості регіонів рівень резистентності становить <5%. У країнах із контрольованим використанням нітрофурантоїну резистентність часто залишається на рівні 1–3%.
- *Klebsiella* spp.: Чутливість набагато нижча, резистентність може досягати 20–30%, оскільки цей збудник має природну схильність до меншої чутливості до нітрофурантоїну.
- *Proteus* spp.: Більшість штамів *Proteus mirabilis* резистентні до нітрофурантоїну (70–90%), тому його використання для лікування інфекцій, викликаних *Proteus* spp., не рекомендується.
- *Enterococcus* spp.: *Enterococcus faecalis* має високу чутливість, резистентність становить <5%. *Enterococcus faecium*,

особливо мультирезистентні штами (VRE), можуть бути більш стійкими.

- *Staphylococcus saprophyticus*: Чутливість зазвичай дуже висока, резистентність становить <1%.
- *Pseudomonas aeruginosa*: Цей збудник майже завжди резистентний (> 95%).

Нітрофурантоїн має дуже низький рівень резистентності (<5%) для *E. coli*, що робить його ідеальним варіантом для лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів. Препарат слід призначати з урахуванням локальних даних про чутливість патогенів.

Триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX) – це комбінація двох антибіотиків, триметоприму та сульфаметоксазолу, яка має синергичний ефект у боротьбі з бактеріальними інфекціями.

Механізм дії:

1. Сульфаметоксазол є сульфонамідом, який інгібує фермент дигідрофолатсинтазу, що відповідає за синтез дигідрофолієвої кислоти (прекурсор фолієвої кислоти) у бактерій. Це призводить до порушення синтезу пуринів і піримідинів, необхідних для росту та розмноження бактерій.
2. Триметоприм інгібує інший фермент – дигідрофолатредуктазу, що є частиною процесу перетворення дигідрофолієвої кислоти в активну форму фолієвої кислоти. Це також порушує синтез ДНК, РНК і білків.

Оскільки кожен з цих компонентів блокує різні етапи одного й того ж біохімічного шляху, їх спільне застосування призводить до потужнішого антимікробного ефекту, ніж використання кожного з них окремо.

Чинники, що впливають на резистентність :

- Мутації в гені *dhfr*: Вироблення зміненого дигідрофолатредуктазного ферменту, на який триметоприм не діє.
- Передача плазмідних генів: Генетичні елементи, що кодують стійкість до триметоприму, можуть поширюватися між бактеріями.
- Активне виведення препарату: Підвищена експресія насосів, що виводять триметоприм із клітини.

- Географічна варіація: Рівень резистентності може значно варіювати залежно від регіону та типу медичного закладу (госпітальні штами зазвичай більш резистентні).
- Попереднє лікування: Часте використання бета-лактамних антибіотиків сприяє підвищенню резистентності.
- Мутації в генах ферментів: Зміни в структурі дігідроптероатсинтетази (від сульфаніламідів) або дігідрофолатредуктази (від триметоприму) можуть знизити ефективність препарату.
- Активний виведення антибіотика: Деякі бактерії можуть мати активні механізми виведення TMP-SMX, що знижує концентрацію ліків у клітині.
- Паралельні шляхи синтезу фолієвої кислоти: Деякі мікроорганізми можуть використовувати альтернативні механізми для синтезу фолієвої кислоти, що дозволяє їм обходити інгібуючий ефект TMP-SMX.
- Широта застосування: Надмірне та неправильне використання TMP-SMX може призвести до розвитку резистентності через відбір бактерій, що є стійкими до цих ліків.
- Генетична передача резистентності: Резистентні штами можуть передавати свої гени стійкості іншим бактеріям через горизонтальний перенос генів.
- Фактор середовища: Висока температура, наявність інших антибіотиків або змінена кислотність можуть впливати на ефективність TMP-SMX.

Антибактеріальний спектр, резистентність:

- *Escherichia coli* (E. coli): Резистентність коливається від 20% до 40% у більшості регіонів. У деяких країнах із високим рівнем застосування TMP-SMX може сягати 50%. У регіонах із контрольованим використанням резистентність може бути нижчою – близько 10–20%.
- *Klebsiella* spp.: Резистентність досягає 30–50%. Серед ESBL-продуцентів (мультирезистентних штамів) TMP-SMX часто неефективний.
- *Proteus* spp.: Резистентність становить 15–30%, хоча може бути нижчою для *Proteus mirabilis*.

- *Staphylococcus saprophyticus*: Чутливість залишається високою, резистентність зазвичай < 10%.
- *Enterococcus* spp.: TMP-SMX зазвичай неефективний проти більшості штамів *Enterococcus*.
- *Pseudomonas aeruginosa*: Майже повна резистентність (> 90%).

В Україні доступний препарат під торговою назвою "Трисептол", який містить сульфаметоксазол та триметоприм. Він випускається у формі таблеток з дозуванням 400 мг сульфаметоксазолу та 80 мг триметоприму. Зверніть увагу, що інформація про реєстрацію препаратів може змінюватися..

Трисептол (триметоприм-сульфаметоксазол) має обмеження щодо застосування під час вагітності через потенційний ризик для плода. Ось основні аспекти:

Трисептол (триметоприм-сульфаметоксазол) має обмеження щодо застосування під час вагітності через потенційний ризик для плода. Ось основні аспекти:

1. Триметоприм є інгібітором дігідрофолатредуктази, що може порушувати метаболізм фолієвої кислоти в організмі. Це може призводити до дефіциту фолієвої кислоти, особливо на ранніх термінах вагітності, і підвищувати ризик вроджених вад розвитку, таких як дефекти нервової трубки.
2. Сульфаметоксазол може впливати на метаболізм білірубіну в плода, особливо на пізніх термінах вагітності, підвищуючи ризик розвитку ядерної жовтяниці.

Не рекомендовано застосування трисептолу в I триместрі вагітності через високий ризик порушень розвитку плода.

Застосування можливе з обережністю у II і III триместрах, якщо потенційна користь для матері перевищує ризик для плода. У таких випадках лікар зазвичай призначає додатковий прийом фолієвої кислоти для зменшення ризику дефіциту.

Антибіотики другого ряду при лікуванні неускладненого циститу у вагітних застосовуються в разі:

- неефективності препаратів першого ряду,
- наявності резистентності збудника,
- або алергії чи інших протипоказань до антибіотиків першої лінії

Антибіотики другого ряду при лікуванні неускладненого циститу у вагітних [10][19]

Лікувальні ефекти	Півмецилін	Цефалексин	Цефуроксим	Амоксицилін	Амоксицилін/клавуланат
Доза і тривалість	400 мг кожні 8 годин. 5–7 днів	500 мг кожні 12 годин (або 250 мг кожні 6 годин). 5–7 днів	250–500 мг кожні 12 годин. 5–7 днів	500 мг кожні 8 годин (три рази на день) або 875 мг кожні 12 годин (двічі на день). 5–7 днів	500 мг/125 мг кожні 8 годин (три рази на день) або 875 мг/125 мг кожні 12 годин (двічі на день). 5–7 днів
Особливості застосування під час вагітності	Безпечний під час вагітності категорія безпеки FDA — В	Безпечний під час вагітності категорія безпеки FDA — В	Безпечний під час вагітності категорія безпеки FDA — В Проникає в грудне молоко	Безпечний під час вагітності категорія безпеки FDA — В Проникає в грудне молоко	Безпечний під час вагітності категорія безпеки FDA — В

Півмецилін (півампіцилін)

Півмецилін – це напівсинтетичний пеніцилін, похідний ампіциліну, який застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, зокрема інфекцій сечовивідних шляхів.

Механізм дії:

- Півмецилін інгібує синтез клітинної стінки бактерій.
- Зв'язується з пеніцилінзв'язуючими білками (РВР), блокуючи формування пептидогліканових ланцюгів, які є основним компонентом бактеріальної клітинної стінки.

- Результат: Лізис (руйнування) бактерій через осмотичний тиск.

Антибактеріальний спектр:

Півмецилін діє на:

1. Грампозитивні бактерії:

- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes
- Enterococcus faecalis

2. Грамнегативні бактерії:

- Escherichia coli
- Proteus mirabilis
- Haemophilus influenzae (неспецифічні штами).

Чинники, що впливають на резистентність:

1. Бета-лактамази:

- Основна причина резистентності. Бактерії виробляють ферменти (бета-лактамази), які руйнують бета-лактамне кільце півмециліну.
- Резистентні штами E. coli та Klebsiella spp. є поширеними.

2. Модифікація пеніцилінзв'язуючих білків (РВР):

- Знижує здатність півмециліну зв'язуватися з мішенями в бактеріях.
- Часто зустрічається у Streptococcus pneumoniae.

3. Порушення проникності:

- Грамнегативні бактерії можуть мати мутації поринів (каналів зовнішньої мембрани), що знижують проникнення препарату.

4. Ефлюксні насоси:

- Активне виведення антибіотика з бактеріальної клітини.

Резистентність:

1. Поширені стійкі збудники:

- Бактерії, що виробляють БЛШС.
- Enterobacter spp., Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa.

2. Обмеження спектра:

- Півмецилін має низьку активність проти стійких грамнегативних бактерій та тих, що продукують бета-лактамази.

- Обмежено ефективний проти анаеробних бактерій.

Переваги та недоліки:

Переваги:

- Широкий спектр активності серед чутливих штамів.
- Добра переносимість.

Недоліки:

- Високий рівень резистентності через бета-лактамази.
- Вимагає уточнення чутливості збудника перед призначенням.

З огляду на зростання резистентності, півмецилін найчастіше використовується лише для чутливих збудників, підтверджених мікробіологічними дослідженнями.

Цефалексин – це цефалоспориновий антибіотик 1-го покоління, який використовується для лікування різних бактеріальних інфекцій, зокрема інфекцій сечовивідних шляхів, шкіри, м'яких тканин.

Механізм дії:

Цефалексин має бактерицидну дію, яка реалізується через:

- Інгібування синтезу клітинної стінки бактерій.
- Зв'язується з пеніцилінзв'язуючими білками (РВР) на бактеріальній клітинній мембрані, що перешкоджає формуванню пептидогліканового шару – важливої частини клітинної стінки.
- Це призводить до порушення цілісності клітинної стінки і загибелі клітини

Антибактеріальний спектр:

Цефалексин активний проти:

1. Грампозитивні бактерії:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Staphylococcus aureus* (метицилін-чутливі штами)
- *Enterococcus faecalis*

2. Грамнегативні бактерії:

- *Escherichia coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Klebsiella pneumoniae*

- *Haemophilus influenzae* (чутливі штами)
3. Анаероби:
- Обмежена активність проти анаеробних бактерій, тому цей антибіотик не є препаратом вибору для анаеробних інфекцій.

Чинники, що впливають на резистентність:

1. Бета-лактамази:
 - Основна причина резистентності до цефалексину. Бактерії можуть виробляти бета-лактамази, ферменти, які руйнують цефалоспоринове ядро молекули антибіотика.
 - Це особливо актуально для грамнегативних бактерій, таких як *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, а також для деяких грампозитивних бактерій.
2. Модифікація пеніцилінзв'язуючих білків (РВР):
 - У бактерій можуть виникати мутації у пеніцилінзв'язуючих білках, що знижує здатність цефалексину зв'язуватися з ними і призводить до зниження ефективності препарату.
 - Це явище спостерігається у *Staphylococcus aureus*, де утворюється метицилін-резистентний штам (MRSA).
3. Зниження проникності через мембрану бактерій:
 - Бактерії можуть мати знижений прохід для цефалексину через порини (канали зовнішньої мембрани) у грамнегативних мікроорганізмів. Це зменшує концентрацію препарату всередині клітини.
4. Активне виведення препарату:
 - Деякі бактерії можуть мати ефлюксні насоси, які виводять антибіотик з клітини, знижуючи його концентрацію і ефективність.

Резистентність:

1. Грампозитивні бактерії:
 - *Staphylococcus aureus*: Зокрема, метицилін-резистентні штами (MRSA), які стали стійкими до цефалексину через модифікацію пеніцилінзв'язуючих білків.
2. Грамнегативні бактерії:
 - *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та інші грамнегативні бактерії можуть розвивати стійкість через виробництво бета-лактамаз. Бактерії з БЛШС не будуть чутливими до цефалексину.

3. Порушення спектра активності:

- Бактерії, що виробляють бета-лактамази або мають мутації у РВР, є менш чутливими до цього антибіотика. Цефалексин неефективний проти деяких багатих на бета-лактамази грамнегативних бактерій, таких як *Pseudomonas aeruginosa*.

Переваги та недоліки:

Переваги:

- Широкий спектр активності серед чутливих бактерій.
- Добра переносимість і низький рівень токсичності.

Недоліки:

- Обмежена ефективність проти резистентних бактерій через виробництво бета-лактамаз.
- Не ефективний проти більшості анаеробів та деяких грамнегативних бактерій.

Цефалексин найбільш ефективний при лікуванні інфекцій, викликаних чутливими до нього мікроорганізмами, тому для належного лікування важливо враховувати бактеріальну чутливість до антибіотика.

Цефуроксим – це цефалоспориновий антибіотик 2-го покоління, який має більш широкий спектр дії порівняно з цефалексином, зокрема на деякі грамнегативні бактерії. Використовується для лікування інфекцій дихальних шляхів, сечовивідних шляхів, шкіри та м'яких тканин.

Механізм дії:

Цефуроксим діє бактерицидно через:

- Інгібування синтезу клітинної стінки бактерій.
- Зв'язується з пеніцилінзв'язуючими білками (РВР), що є на клітинній мембрані бактерій, порушуючи формування пептидогліканового шару, необхідного для цілісності клітинної стінки.
- Це призводить до лізу бактерій і їх загибелі в умовах осмотичного тиску.

Антибактеріальний спектр:

Цефуроксим має активність проти широкого спектра патогенів:

1. Грампозитивні бактерії:

- *Streptococcus pneumoniae*
 - *Streptococcus pyogenes*
 - *Staphylococcus aureus* (метицилін-чутливі штами)
 - *Enterococcus faecalis* (частково чутливі)
2. Грамнегативні бактерії:
- *Escherichia coli*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Proteus mirabilis*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Neisseria gonorrhoeae*
3. Анаеробні бактерії:
- Має деяку активність проти анаеробних бактерій, але менш ефективний у порівнянні з більш сучасними цефалоспори-нами 3-го та 4-го поколінь.

Чинники, що впливають на резистентність:

1. Бета-лактамази:
- Бета-лактамази є основним чинником розвитку резистентності. Бактерії можуть виробляти бета-лактамази, які руйнують бета-лактамне кільце, що є структурною частиною молекули цефуросиму.
 - Особливо стійкі штами включають *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* та *Haemophilus influenzae*.
 - Бактерії, що продукують бета-лактамази розширеного спектра (ESBL), можуть бути стійкими до цефуросиму.
2. Модифікація пеніцилінзв'язуючих білків (PBP):
- Зміни в пеніцилінзв'язуючих білках можуть знизити ефективність цефуросиму, оскільки він втрачає здатність зв'язуватися з цими білками. Це спостерігається у *Staphylococcus aureus* (особливо метицилін-резистентний штам, MRSA) і в деяких грамнегативних бактерій.
3. Порушення проникності через мембрану:
- Грамнегативні бактерії можуть мати мутації поринів, які зменшують проникність антибіотика через зовнішню мембрану бактерії. Це знижує ефективність препарату проти певних грамнегативних бактерій.
4. Ефлюксні насоси:

- Бактерії можуть мати механізми, що активують ефлюксні насоси, які виводять антибіотик з клітини, знижуючи його концентрацію і ефективність.

Резистентність:

1. Грампозитивні бактерії:
 - *Staphylococcus aureus*: Метицилін-резистентні штами (MRSA) не чутливі до цефуроксиму через модифікацію пеніцилінзв'язуючих білків.
 - *Enterococcus faecalis*: Може бути стійким до цефуроксиму у деяких випадках.
2. Грамнегативні бактерії:
 - *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* та інші грамнегативні бактерії можуть стати стійкими через виробництво бета-лактамаз розширеного спектра (ESBL), які руйнують цефуроксим.
 - *Haemophilus influenzae*: Зниження чутливості через виробництво ампіцилін-резистентних бета-лактамаз.
3. Обмеження активності проти деяких штамів:
 - Цефуроксим менш ефективний проти певних грамнегативних бактерій, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. та деякі інші резистентні штами.

Переваги та недоліки:

Переваги:

- Розширений спектр активності на грамнегативні бактерії в порівнянні з першими поколіннями цефалоспоринів.
- Добра біодоступність і широкий терапевтичний індекс.

Недоліки:

- Обмежена ефективність проти деяких грамнегативних бактерій через виробництво бета-лактамаз та зміни в РВР.
- Не ефективний проти деяких мульти-резистентних штамів.

Цефуроксим є ефективним засобом при лікуванні інфекцій, викликаних чутливими до нього мікроорганізмами, але для досягнення найкращих результатів важливо оцінювати чутливість збудника до антибіотика.

Амоксицилін – це напівсинтетичний пеніциліновий антибіотик широкого спектра, який застосовується для лікування інфекцій, викликаних чутливими до нього мікроорганізмами.

Механізм дії:

Амоксицилін має бактерицидну дію, яка реалізується через:

- Інгібування синтезу клітинної стінки бактерій.
- Він зв'язується з пеніцилінзв'язуючими білками (PBP) на клітинній мембрані бактерій, що є важливими для формування пептидоглікану – основного компонента клітинної стінки.
- Це порушує цілісність клітинної стінки і призводить до лізу бактерії через осмотичний тиск.

Антибактеріальний спектр:

Амоксицилін активний проти широкого спектра патогенів:

1. Грампозитивні бактерії:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Streptococcus pyogenes*
 - *Enterococcus faecalis*
 - *Staphylococcus aureus* (метицилін-чутливі штами)
2. Грамнегативні бактерії:
 - *Escherichia coli*
 - *Proteus mirabilis*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Neisseria gonorrhoeae*
3. Анаеробні бактерії:
 - Амоксицилін має певну активність проти анаеробних бактерій, хоча і менш виражену порівняно з іншими антибіотиками.

Чинники, що впливають на резистентність:

1. Бета-лактамази:
 - Бета-лактамази – це ферменти, які бактерії виробляють для руйнування бета-лактамного кільця, що є основною структурною частиною амоксициліну.
 - Бактерії, які виробляють ці ферменти, здатні до розвитку резистентності до амоксициліну.
 - Це особливо актуально для грамнегативних бактерій, таких як *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.
2. Модифікація пеніцилінзв'язуючих білків (PBP):

- Бактерії можуть змінювати свої пеніцилінзв'язуючі білки, знижуючи здатність амоксициліну зв'язуватися з ними, що зменшує ефективність антибіотика. Це спостерігається, зокрема, у *Staphylococcus aureus* (метицилін-резистентні штами, MRSA).
- 3. Зниження проникності через мембрану:
 - У грамнегативних бактерій можуть виникати мутації в поринах (каналах зовнішньої мембрани), що знижує проникність для амоксициліну. Це зменшує ефективність препарату.
- 4. Ефлюксні насоси:
 - Бактерії можуть мати ефлюксні насоси, які активно виводять амоксицилін з клітини, знижуючи його ефективність.

Резистентність:

1. Грампозитивні бактерії:
 - *Staphylococcus aureus*: Метицилін-резистентні штами (MRSA) є стійкими до амоксициліну через модифікацію пеніцилінзв'язуючих білків.
 - *Enterococcus faecalis*: Може бути стійким до амоксициліну через утворення резистентних штамів.
2. Грамнегативні бактерії:
 - *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та інші грамнегативні бактерії можуть виробляти бета-лактамази (наприклад, ESBL – бета-лактамази розширеного спектра дії), що призводить до стійкості до амоксициліну.
 - *Haemophilus influenzae*: Зниження чутливості через виробництво бета-лактамаз.
3. Обмеження активності:
 - Амоксицилін неефективний проти *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. та інших грамнегативних бактерій, які виробляють бета-лактамази або мають знижене проникнення для препарату.

Переваги та недоліки:

Переваги:

- Широкий спектр активності серед чутливих бактерій.
- Добра біодоступність і низький рівень токсичності.

Недоліки:

- Високий рівень резистентності через бета-лактамази.
- Не ефективний проти певних стійких грамнегативних бактерій, таких як *Pseudomonas aeruginosa* або *Klebsiella* spp.

Амоксицилін залишається одним із найбільш використовуваних антибіотиків для лікування інфекцій сечовивідних шляхів, дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин, але через зростання резистентності необхідно враховувати чутливість збудників.

Амоксицилін/Клавуланат

Комбінація амоксициліну та клавуланової кислоти (Амоксицилін/Клавуланат) використовується для лікування інфекцій, спричинених чутливими до антибіотиків мікроорганізмами. Клавуланова кислота є інгібітором бета-лактамаз, що дозволяє амоксициліну бути ефективним проти більшості бактерій, які виробляють ці ферменти.

Механізм дії:

1. Амоксицилін – пеніциліновий антибіотик, який:
 - Інгібує синтез клітинної стінки бактерій шляхом зв'язування з пеніцилінзв'язуючими білками (РВР).
 - Це порушує формування пептидоглікану – основного компонента клітинної стінки бактерії, що призводить до лізу клітини та її загибелі.
2. Клавуланова кислота:
 - Не має антибактеріальної активності сама по собі, але вона є інгібітором бета-лактамаз – ферментів, які бактерії виробляють для руйнування бета-лактамних антибіотиків, таких як амоксицилін.
 - Інгібуючи бета-лактамази, клавуланова кислота дозволяє амоксициліну ефективно діяти проти бактерій, які зазвичай були б стійкими до нього через виробництво цих ферментів.

Антибактеріальний спектр:

Комбінація амоксициліну та клавуланової кислоти має широкий спектр активності:

1. Грампозитивні бактерії:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Streptococcus pyogenes*

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (метицилін-чутливі штами)
- *Listeria monocytogenes*
- 2. Грамнегативні бактерії:
 - *Escherichia coli*
 - *Proteus mirabilis*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Neisseria gonorrhoeae*
 - *Salmonella* spp.
 - *Shigella* spp.
- 3. Анаеробні бактерії:
 - *Bacteroides fragilis*
 - *Clostridium* spp.
 - *Peptostreptococcus* spp.
- 4. Інші:
 - Клавуланова кислота дозволяє амоксициліну ефективно діяти проти бактерій, які виробляють бета-лактамази і раніше були резистентні до амоксициліну.

Чинники, що впливають на резистентність:

1. Бета-лактамази:
 - Амоксицилін без клавуланової кислоти піддається руйнуванню багатьма видами бета-лактамаз, але клавуланова кислота інгібує цей фермент, що дозволяє амоксициліну залишатися активним.
 - Деякі бактерії можуть виробляти БЛШС або карбапенемази, що робить їх стійкими навіть до комбінацій амоксициліну та клавуланової кислоти.
2. Модифікація пеніцилінзв'язуючих білків (PBP):
 - Як і для інших бета-лактамів, зміни в пеніцилінзв'язуючих білках можуть призвести до зниження чутливості до амоксициліну. Це спостерігається у *Staphylococcus aureus* (метицилін-резистентні штами, MRSA).
3. Зниження проникності через мембрану:
 - У грамнегативних бактерій можуть виникати мутації у по-

ринах (каналах зовнішньої мембрани), що зменшує проникність для амоксициліну.

4. Ефлюксні насоси:

- Деякі бактерії можуть мати ефлюксні насоси, які виводять антибіотик з клітини, знижуючи його ефективність.

Резистентність:

1. Грампозитивні бактерії:

- *Staphylococcus aureus*: Метицилін-резистентні штами (MRSA) не чутливі до амоксициліну/клавуланату через модифікацію пеніцилінзв'язуючих білків.
- *Enterococcus faecalis*: Може бути стійким до комбінації через утворення резистентних штамів.

2. Грамнегативні бактерії:

- *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та інші грамнегативні бактерії, що виробляють ESBL або карбапенемази, можуть бути стійкими до амоксициліну/клавуланату.
- *Haemophilus influenzae*: Може виробляти бета-лактамази, але комбінація амоксициліну з клавулановою кислотою залишається ефективною.

3. Обмеження активності проти *Pseudomonas* spp. та інших специфічних бактерій:

- Амоксицилін/клавуланат не є ефективним проти *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. та деяких інших бактерій, які мають стійкість до цього препарату через наявність бета-лактамаз або знижене проникнення антибіотика.

Переваги та недоліки:

Переваги:

- Широкий спектр активності завдяки комбінації амоксициліну та клавуланової кислоти.
- Більше ефективний проти бактерій, які виробляють бета-лактамази.
- Добре переноситься і має низький рівень токсичності при правильному використанні.

Недоліки:

- Резистентність може розвиватися через виробництво ESBL та карбапенемаз, які руйнують амоксицилін.

- Не ефективний проти деяких стійких грамнегативних бактерій.

Амоксицилін/клавуланат залишається важливим засобом для лікування інфекцій, зокрема при наявності резистентних бактерій, що виробляють бета-лактамази. Однак необхідно враховувати чутливість збудника для оптимального лікування.

Не рекомендується використовувати фторхінолони (наприклад, ципрофлоксацин) і тетрацикліни під час вагітності через тератогенний ефект.

Антибіотики третього ряду призначають вагітним при неускладненому циститі у випадках:

- стійкості збудника до антибіотиків першого та другого ряду;
- складного клінічного випадку, коли потрібен більш широкий спектр дії;
- індивідуальних протипоказань до інших груп препаратів.

Призначення антибіотиків третього ряду виправдане лише за результатами бактеріального посіву сечі та після консультації з лікарем-інфекціоністом. Вибір препарату враховує стан вагітної, термін вагітності, потенційний вплив на плід та ризик побічних ефектів. Госпіталізація зазвичай рекомендована при використанні антибіотиків третього ряду.

Антибіотики третього ряду при лікуванні у вагітних [10][19]

Лікувальні ефекти	Карбапенеми	Фосфоміцин (в/в)
Доза і тривалість	Іміпенем/циластатин: 500 мг кожні 6 годин або 1 г кожні 8 годин Меропенем: зазвичай 500 мг кожні 8 годин	3 г кожні 24 години, що вводиться внутрішньовенно, повільно (протягом 30-60 хвилин). 7-14 днів

Особливості застосування під час вагітності	Карбапенеми загалом вважаються відносно безпечними для використання під час вагітності, оскільки не виявлено значних негативних ефектів на плід в результаті їх застосування в клінічних дослідженнях	Фосфоміцин відносно безпечний для використання під час вагітності, оскільки він не виявляє негативного впливу на плід у клінічних дослідженнях. Він не проникає у молекули плаценти у великих кількостях і не викликає серйозних ускладнень у плода
---	---	---

Примітка: Зверніть увагу, що інформація про реєстрацію препаратів може змінюватися.

Карбапенеми – це клас β -лактамних антибіотиків, які мають потужний бактерицидний ефект. Вони діють шляхом інгібування синтезу клітинної стінки бактерій. Вони зв'язуються з пептидоглікановими компонентами клітинної стінки бактерії, блокуючи активність транспептидаз, ферментів, які необхідні для утворення поперечних зв'язків у пептидоглікані. Це веде до порушення цілісності клітинної стінки, що в свою чергу призводить до лізису бактерії. Карбапенеми мають широкий спектр активності проти багатьох грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи багатьох патогенів, стійких до інших β -лактамних антибіотиків.

Резистентність до карбапенемів може розвиватися з різних причин:

1. Продукція бета-лактамаз карбапенемаз: Бактерії можуть виробляти спеціальні ферменти (карбапенемази), які розщеплюють β -лактамне кільце карбапенемів, що робить їх неефективними.
2. Зниження проникнення в клітину: Бактерії можуть модифікувати свої пори (канали), через які антибіотики проникають у клітину, зменшуючи проникність для карбапенемів.
3. Експресія ефлюксних насосів: Деякі бактерії можуть активно виводити антибіотики з клітини через спеціалізовані транспортні механізми, що знижує концентрацію ліків всередині клітини.

4. Мутації мішеней: Мутації в мішенях, на які карбапенеми спрямовані (наприклад, транспептидази), можуть призводити до зниження ефективності препарату.

Резистентність до карбапенемів є серйозною проблемою, оскільки ці антибіотики часто використовуються для лікування інфекцій, спричинених бактеріями, які стійкі до інших класів антибіотиків. Зростаюча резистентність до карбапенемів у бактерій, таких як *Enterobacteriaceae* (особливо *Klebsiella pneumoniae* і *Escherichia coli*), а також в *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter baumannii*, ставить під загрозу ефективність лікування складних інфекцій. Карбапенемази, зокрема метало- β -лактамази і карбапенемази класу А, є основними механізмами резистентності.

Переваги:

1. Широкий спектр дії: Карбапенеми є ефективними проти широкого кола грампозитивних, грамнегативних і анаеробних бактерій, включаючи багато бактерій, стійких до інших антибіотиків.
2. Стійкість до β -лактамаз: Карбапенеми не вразливі до більшості β -лактамаз, тому вони є лікувальним вибором при інфекціях, спричинених бактеріями, що продукують β -лактамази.
3. Ефективність при тяжких інфекціях: Карбапенеми використовуються для лікування серйозних інфекцій, таких як пневмонія, абдомінальні інфекції та інфекції сечовивідних шляхів.

Недоліки:

1. Резистентність: Зростаюча кількість резистентних штамів, що продукують карбапенемази, робить карбапенеми менш ефективними у лікуванні деяких інфекцій.
2. Небажані ефекти: Карбапенеми можуть викликати побічні ефекти, такі як алергічні реакції (наприклад, висипи), нейротоксичність (особливо при передозуванні), порушення функції нирок та інші системні реакції.
3. Висока вартість: Карбапенеми є дорогими препаратами, що обмежує їх доступність в деяких умовах.
4. Потенціал для розвитку супербактерій: Надмірне використання карбапенемів може сприяти розвитку резистентних

бактерій, що може ускладнити лікування інших інфекцій в майбутньому.

Карбапенеми є потужними антибіотиками, що широко використовуються для лікування серйозних інфекцій, але їх ефективність може бути знижена через розвиток резистентності. Вони мають кілька переваг, включаючи широкий спектр дії та стійкість до багатьох β -лактамаз, але також мають обмеження через побічні ефекти, високу вартість і зростаючу резистентність.

Профілактика циститу[19]:

- Дотримання правил гігієни;
- Уникання переохолодження;
- Вживання достатньої кількості рідини;
- Спорожнення сечового міхура після статевого акту;
- Носіння зручної білизни з натуральних матеріалів.
- Питання профілактики антибіотиками розглядається, якщо впродовж року є принаймні 3 інфекції. Тривалість лікування становить 6–12 місяців

Гестаційний пієлонефрит – це гострий інфекційно-запальний процес, який уражає інтерстиціальну тканину, каналцевий апарат і стінки чашково-мискової системи нирок. Він вперше виникає під час поточної вагітності.

В Україні частота захворюваності на гестаційний пієлонефрит коливається від 5% до 15%, що робить його найпоширенішою екстрагенітальною патологією серед вагітних. За останні роки спостерігається значне зростання частоти цього захворювання. Найчастіше хворіють жінки віком 20–24 роки.

Гестаційний пієлонефрит найчастіше розвивається у другому триместрі вагітності та в 80% випадків має правобічний характер через більш виражений механічний тиск вагітної матки на правий сечовід.

Показники ускладнень:

- Загальна летальність сягає 3%.
- Загибель плода спостерігається у 6–17% випадків.
- Частота передчасних пологів становить близько 20%.

Класифікація гострого пієлонефриту.

Гострий пієлонефрит:

- Раптово виникає;
- Характеризується яскравими симптомами.

Хронічний пієлонефрит:

- Протікає тривало, часто з періодами загострення та ремісії;
- Може бути наслідком нелікованого гострого пієлонефриту.

За формою захворювання:

- Первинний (розвивається без наявності супутньої урологічної патології).
- Вторинний – розвивається на тлі вже існуючої патології нирок та сечовивідних шляхів, таких як сечокам'яна хвороба, вроджені аномалії розвитку, пухлини нирок, гідронефроз, дистопії нирок, єдина нирка.

За клінічним перебігом:

- Неускладнений (інтерстиціальний, серозний, дифузно-гнійний).
- Ускладнений пієлонефрит включає такі форми, як апостематозний пієлонефрит, карбункул та абсцес нирки.

Апостематозний пієлонефрит – це гнійно-запальний процес, що вражає переважно кірковий шар нирки з утворенням численних дрібних гнійників (апостем). Ця форма характеризується поширенням запальних інфільтратів у глибину ниркової паренхіми через проміжну (перивенозну) тканину до субкапсулярного простору вздовж зірчастих вен. Це призводить до утворення гнійників на поверхні нирки.

Карбункул нирки – це гнійно-некротичний процес, що уражає обмежену ділянку кіркової речовини нирки. На розрізі карбункул має клиноподібну форму й складається з численних злитих абсцесів, оточених запальним інфільтратом та ділянками некрозу. Цей процес супроводжується порушенням кровообігу в ураженій зоні, що спричиняє ішемію та некроз. Гнійно-запальний процес розвивається через проникнення мікроорганізмів у некротизовану ділянку. Карбункул може також формуватися внаслідок злиття гнійників при апостематозному пієлонефриті

або через здавлення кінцевих артеріальних судин кіркового шару запальним інфільтратом, локалізованим у проміжній тканині.

Абсцес нирки – це обмежене гнійне запалення, яке супроводжується розплавленням тканини нирки й утворенням порожнини, заповненої гноем. Найчастіше абсцес нирки виникає внаслідок злиття групи гнійничків при апостематозному пієлонефриті. Рідше він розвивається при розплавленні карбункула. Абсцес може призводити до розвитку гнійного паранефриту або спорожнюватися в ниркову балію.

Гостра ниркова недостатність (порушення функції нирок через сильне ураження тканини; у рідкісних випадках можливе незворотне погіршення функції нирок).

При гострому пієлонефриті із сечі хворих найчастіше виділяють монокультуру збудника захворювання. У разі хронічного процесу спостерігаються асоціації мікроорганізмів, що формуються внаслідок суперінфекції. Такі асоціації часто виникають під час катетеризації або інших інвазивних процедур [13].

Симптоми пієлонефриту:

- Підвищення температури (часто до 38–40°C);
- Озноб, пітливість;
- Біль у попереку (з одного або обох боків);
- Біль під час сечовипускання (часто супроводжується циститом);
- Помутніння сечі, іноді з домішками крові чи гною;
- Загальна слабкість, втома, головний біль;
- Нудота, іноді блювання.

Особливості гострого пієлонефриту у вагітних (атиповий початок):

- Симптоми можуть бути слабо вираженими через зниження імунної відповіді під час вагітності.
- У деяких випадках прояви обмежуються дискомфортом у попереку без температури.
- Маскування симптомів (симптоми пієлонефриту можуть бути схожими на звичайний дискомфорт вагітності, наприклад, біль у попереку через тиск матки).

- Лихоманка та біль можуть списуватися на інші інфекції чи стан.

Підтвердження діагнозу пієлонефриту зазвичай включає не тільки клінічні симптоми, але й лабораторні та бактеріологічні дослідження. Ось основні показники, які допомагають підтвердити або виключити пієлонефрит, зокрема результати загального аналізу сечі та бактеріологічного дослідження.

Основні принципи лікування пієлонефриту під час вагітності

1. Стаціонарне лікування:

- Гострий пієлонефрит є однією з найпоширеніших причин госпіталізації вагітних.
- Госпіталізація необхідна для забезпечення моніторингу та парентеральної терапії.

2. Емпірична антибіотикотерапія:

- Антибіотики повинні мати адекватне проникнення в ниркову тканину.
- Призначаються препарати широкого спектру дії, спрямовані проти найпоширеніших збудників (*E. coli* та інших грамнегативних бактерій).
- Терапія коригується після отримання результатів посіву сечі та тесту на чутливість.

3. Тривалість терапії:

- Загальний курс антибіотиків: 14 днів.
- Парентеральне введення триває до клінічного покращення, після чого можливий перехід на пероральні форми.

4. Початкове лікування:

- Гідратація рідиною (внутрішньовенна регідратація).
- Раннє призначення антибіотиків ще до отримання результатів посіву.

Госпіталізація: Лікування повинно проводитись у стаціонарних умовах, якщо інфекція є серйозною або вагітна має ризик розвитку ускладнень.

Тривалість терапії: В середньому лікування триває від 7 до 14 днів, в залежності від клінічного стану пацієнтки та відповідності результатів бак посіву.

Заміна антибіотиків: Після отримання результатів бактеріологічного посіву терапію коригують, виходячи з чутливості збудника.

Лікування має проводитися за рекомендацією лікаря, з урахуванням результатів бак посіву та індивідуальних характеристик пацієнтки.

Антибіотики, які призначають до відповіді на бакпосів:

1. Цефалоспорины 2-го і 3-го покоління

Ці препарати мають широкий спектр дії, ефективні проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також мають гарну безпеку під час вагітності.

- Цефтріаксон (в/в):
 - Доза: 1–2 г кожні 24 години (в залежності від тяжкості інфекції).
 - Тривалість лікування: зазвичай 7–14 днів.
 - Широкий спектр дії, включаючи багато грамнегативних бактерій (наприклад, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*).
- Цефотаксим (в/в):
 - Доза: 1–2 г кожні 8 годин.
 - Тривалість лікування: 7–14 днів, в залежності від клінічної відповіді.
 - Підходить для покриття більшості грамнегативних бактерій.
- Цефуроксим (в/в або в/м):
 - Доза: 750–1500 мг кожні 8 годин.
 - Тривалість лікування: 7–10 днів.
 - Добре покриває широкий спектр збудників.

2. Амоксицилін/клавуланова кислота (амоксиклав)

Цей препарат часто є першою лінією терапії при інфекціях сечовивідних шляхів та інших інфекціях у вагітних, оскільки має хороший профіль безпеки.

- Амоксицилін/клавуланова кислота (амоксиклав) (в/в або перорально):
 - Доза: 1,2 г кожні 8 годин (в/в).
 - Тривалість лікування: 7–14 днів.
 - Покриває багато грампозитивних та грамнегативних бактерій.

3. Піперацилін/тазобактам

Цей антибіотик має широкий спектр дії і використовуються при тяжких інфекціях або інфекціях з можливістю наявності резистентних штамів.

- Піперацилін/тазобактам (в/в):
 - Доза: 4,5 г кожні 6–8 годин (в залежності від тяжкості інфекції).
 - Тривалість лікування: 7–14 днів, в залежності від клінічної відповіді.
 - Широкий спектр дії, включаючи грампозитивні, грамнегативні бактерії, а також анаероби.

4. Метронідазол

Для покриття анаеробних бактерій, зокрема при підозрі на інфекцію, що включає анаеробні збудники.

- Метронідазол (в/в або перорально):
 - Доза: 500 мг кожні 8 годин (в/в або перорально).
 - Тривалість лікування: 7–10 днів.
 - Використовується для покриття анаеробних інфекцій.

5. Аміно-глікозиди (як резервні препарати)

- Гентаміцин (в/в або в/м):
 - Доза: 3–5 мг/кг на добу (розділено на 2–3 введення).
 - Тривалість лікування: 7–10 днів або до клінічного поліпшення.
 - Використовується при підозрі на інфекцію грамнегативними бактеріями.

6. Фосфоміцин

Цей препарат може бути використаний як альтернатива для лікування інфекцій сечовивідних шляхів.

- Фосфоміцин (перорально або внутрішньовенно):
 - Доза: 3 г одноразово або 4–8 г внутрішньовенно кожні 8 годин.
 - Тривалість лікування: зазвичай 7–10 днів.

Антибіотики першого ряду при пієлонефриті у вагітних:

1. Цефалоспорины 2-го і 3-го покоління

Ці антибіотики мають широкий спектр дії, безпечні для плода і є першою лінією терапії.

- Цефтріаксон (в/в або в/м): 1–2 г один раз на добу.
 - Цефотаксим (в/в або в/м): 1–2 г кожні 8 годин.
 - Цефуроксим (в/в або в/м): 750–1500 мг кожні 8 годин.
 - Цефіксим (перорально): 400 мг один раз на добу.
- 2. Амоксицилін/клавуланова кислота (амоксиклав)**
- Доза: 1,2 г в/в кожні 8 годин або 500/125 мг перорально тричі на добу.
 - Переважно використовується за умови підтвердженої чутливості збудника.
- 3. Фосфоміцин (внутрішньовенно)**
- Доза: 4–8 г кожні 8 годин.
 - Використовується у випадках, коли неможливо застосувати цефалоспорины або амоксицилін/клавуланат.

Важливі аспекти лікування:

1. Госпіталізація: У більшості випадків пієлонефрит у вагітних лікується в стаціонарі.
2. Тривалість терапії: 10–14 днів.
3. Контроль стану: Виконують повторний аналіз сечі після початку лікування, щоб оцінити ефективність терапії.
4. Заборонені препарати:
 - Фторхінолони (наприклад, ципрофлоксацин).
 - Аміно глікозиди (наприклад, гентаміцин) за можливості уникаються через ризик нефро- і ототоксичності.
 - Тетрацикліни через тератогенний вплив.

Лікування повинно проводитися під наглядом лікаря з регулярним моніторингом стану матері та плода.

Антибіотики другого ряду призначають вагітним при пієлонефриті в таких випадках:

- стійкість збудника до препаратів першої лінії;
- непереносимість або алергія на антибіотики першого ряду;
- наявність ускладнень чи важкого перебігу інфекції.

Антибіотики другого ряду при пієлонефриті у вагітних:

1. Аміноглікозиди (з обережністю)

- Гентаміцин (в/в або в/м): 3–5 мг/кг на добу одноразово або розділено на дві дози.

- Призначаються короткими курсами (5–7 днів) із моніторингом рівня препарату в крові, функції нирок і слуху.
- Уникаються на пізніх термінах вагітності через ризик ототоксичності для плода.

2. Карбапенеми

- Меропенем або ертепенем (в/в):
- Застосовуються при ускладнених інфекціях або наявності збудників, що продукують ESBL (бета-лактамази розширеного спектра).
- Використовуються виключно в умовах стаціонару.

3. Піперацилін/тазобактам

- Доза: 4,5 г кожні 8 годин (в/в).
- Призначається при тяжких інфекціях, особливо з полірезистентними штамами збудників.

4. Фосфоміцин (внутрішньовенно)

- Доза: 4–8 г кожні 8 годин.
- Застосовується в якості резервного засобу.

5. Цефалоспорини 4-го покоління

- Цефепім (в/в або в/м): 1–2 г кожні 12 годин.
- Використовується при тяжких або ускладнених формах інфекцій.

Важливі зауваження:

1. Перед призначенням антибіотиків другого ряду бажано провести бактеріальний посів сечі з визначенням чутливості збудника.
2. Терапія має проводитися в умовах стаціонару з ретельним моніторингом стану матері та плода.
3. Тривалість лікування зазвичай становить 10–14 днів, але може бути продовжена за необхідності.
4. Використання фторхінолонів, тетрациклінів і триметоприм/сульфаметоксазолу вважається небезпечним під час вагітності і має бути виключене.

Призначення антибіотиків другого ряду потребує обґрунтованого рішення лікаря з урахуванням клінічного стану вагітної.

Лікування антибіотиками третього ряду обов'язково повинно проводитись у стаціонарі.

Моніторинг: Потрібен постійний контроль за функцією нирок, рівнями препаратів у крові та іншими лабораторними показниками.

Ризики для плода: Використання цих препаратів може мати певні ризики для плода, тому їх застосування здійснюється лише при необхідності і під медичним наглядом.

Призначення антибіотиків третього ряду є винятковим і повинно базуватися на чітких показаннях, визначених лікарем.

Антибіотики третього ряду при пієлонефриті у вагітних:

1. Карбапенеми

- Меропенем або ертепенем (в/в):
 - Використовуються в умовах стаціонару при ускладнених інфекціях або в разі резистентності збудників до інших антибіотиків.
 - Це препарати широкого спектра дії, які ефективні проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, включаючи штами, що продукують ESBL (бета-лактамази розширеного спектра).
 - Застосовуються тільки в умовах стаціонарного лікування.

2. Аміно-глікозиди (використовуються з обережністю)

- Гентаміцин (в/в або в/м):
 - Цей препарат може бути призначений у випадках важких інфекцій, коли є резистентність до інших антибіотиків.
 - Використовується при тяжкому перебігу захворювання, в умовах стаціонару, під суворим контролем функції нирок та слуху.
 - Дозування та тривалість застосування повинні бути строго обмежені, через ризик нефро- і ототоксичності для плода.

3. Піперацилін/тазобактам (внутрішньовенно)

- Доза: 4,5 г кожні 8 годин (в/в).
 - Призначається для лікування тяжких або резистентних інфекцій.
 - Цей антибіотик має широкий спектр дії, включаючи грамнегативні бактерії, а також анаеробні інфекції.

4. Фосфоміцин (внутрішньовенно)

- Доза: 4–8 г кожні 8 годин.
- Використовується, коли необхідно застосувати альтернативу антибіотикам першого та другого ряду при резистентних інфекціях.
- Має високу ефективність проти багатьох грамнегативних бактерій.

Лікування уреосепсису, особливо при вагітності, вимагає ретельного підходу до вибору антибіотиків. Уреосепсис – це серйозне інфекційне ураження, яке виникає через поширення інфекції з сечовивідних шляхів в кров. У цьому випадку застосовуються антибіотики з широким спектром дії, які здатні покрити основні збудники уреосепсису (наприклад, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*).

Госпіталізація: У разі уреосепсису вагітна потребує термінової госпіталізації та інтенсивної терапії.

Початкове лікування: На початкових етапах застосовуються антибіотики широкого спектра дії, поки не буде отримано результати бактеріологічного посіву та визначення чутливості збудника.

Тривалість терапії: Зазвичай лікування триває від 7 до 14 днів залежно від клінічного стану пацієнта і чутливості збудника.

Антибіотики, які можуть призначати при уреосепсисі:

1. Бета-лактамі антибіотики

- Цефтріаксон (в/в):
 - Доза: 1–2 г кожні 24 години (залежно від тяжкості інфекції).
 - Тривалість лікування: зазвичай 7–14 днів, в залежності від тяжкості стану.
 - Безпечний для вагітних, ефективний проти більшості грамнегативних і деяких грампозитивних бактерій.
- Цефотаксим (в/в):
 - Доза: 1–2 г кожні 8–12 годин.
 - Тривалість лікування: 7–14 днів в залежності від клінічного перебігу.

- Амоксицилін/клавуланова кислота (амоксиклав) (в/в або перорально):
 - Доза: 1,2 г кожні 8 годин (в/в).
 - Тривалість лікування: 7–14 днів, залежно від клінічної ситуації.
- 2. Аміноглікозиди (використовуються з обережністю)**
 - Гентаміцин (в/в або в/м):
 - Доза: 3–5 мг/кг на добу, розділено на дві або три дози (під контролем рівня препарату в крові).
 - Тривалість лікування: зазвичай 7–10 днів.
 - Не рекомендується на пізніх термінах вагітності через ризик нефро- і ототоксичності.
- 3. Піперацилін/тазобактам (в/в):**
 - Доза: 4,5 г кожні 6–8 годин.
 - Тривалість лікування: 7–14 днів.
 - Широкий спектр дії, включаючи анаеробні бактерії, і добре переноситься під час вагітності.
- 4. Карбапенеми**
 - Меропенем (в/в):
 - Доза: 1 г кожні 8 годин.
 - Тривалість лікування: 7–14 днів.
 - Використовується при тяжких випадках, коли збудник стійкий до інших антибіотиків.
- 5. Фосфоміцин (внутрішньовенно):**
 - Доза: 4–8 г кожні 8–12 годин.
 - Тривалість лікування: 7–14 днів.

У 2023 році рекомендації щодо діагностичної оцінки та лікувальних підходів до резистентних інфекцій сечових шляхів (рІСШ) зазнали значних змін. Зокрема, це стосувалося імуноактивної профілактики, ефективність якої, за даними рандомізованих клінічних досліджень, перевищила плацебо у пацієнтів з рІСШ. Імуноактивні агенти, такі як пероральні бактеріальні вакцини, рекомендовані Європейською асоціацією урологів (EAU), Асоціацією наукових медичних товариств Німеччини (AWMF), Товариством акушерів і гінекологів Швейцарії (SSGO), Іспан-

ським товариством інфекційних хвороб і клінічної мікробіології (SEIMC) та Мексиканським коледжем спеціалістів із гінекології та акушерства (COMEGO) як довготривала профілактична стратегія для менеджменту неускладнених ІСШ.

Згідно з висновками систематичного огляду клінічних випробувань 2020 року, бактеріальні вакцини здатні зменшувати частоту рецидивів ІСШ і потребу в антибіотиках. Оскільки ІСШ розвиваються на поверхнях слизових оболонок, важливо, щоб вакцина індукувала відповідну цільову імунну відповідь.

Сублінгвальна вакцина Уромуне®-MB140 є однією з найбільш вивчених вакцин у світі, ефективність якої у профілактиці рецидивуючих інфекцій сечових шляхів (рІСШ) була доведена в ході клінічних досліджень. Під час нещодавніх клінічних випробувань II-III фази в 26 країнах Уромуне®-MB140 продемонструвала високий профіль ефективності та безпеки у запобіганні ризику рецидивів рІСШ [21].

З 2010 року Уромуне®-MB140 доступна у клінічній практиці в різних країнах, включаючи Іспанію, Португалію, Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії, Литву, Нідерланди, Швецію, Норвегію, Австралію, Нову Зеландію та Чилі. Нещодавно ця сублінгвальна вакцина була схвалена в Мексиці та Домініканській Республіці та пройшла реєстрацію в Міністерстві охорони здоров'я Канади.

Уромуне®-MB140 стимулює специфічну імунну відповідь (Th17/Th1), що є головним механізмом резистентності організму до бактеріальних ІСШ. Вакцина індукує регуляторну відповідь Т-клітин шляхом підготовки дендритних клітин до утворення Th1-, Th17- і Т-клітин, що секретують інтерлейкін-10, а також пригнічує шкідливі відповіді Th2 клітин, пов'язані з рецидивами ІСШ. У вагітних жінок вакцина не застосовується [20] [21] [22] [23].

Література:

1. Acuña-Ruiz AM, Molina-Torres FA. Associated epidemiologic factors with recurring infection of the lower urinary tract in pregnant women. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022 Jul 4;60(4):411-417.
2. Raphael E, Argante L, Cinconze E et al. Incidence and Recurrence of Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*: A Retrospective Cohort Study. *Res Rep Urol.* 2024 Oct 9;16:253-264. doi: 10.2147/RRU.S470605.
3. Czajkowski K., Broś-Konopielko M., Teliga-Czajkowska J. Інфекція сечовивідних шляхів у жінок. *Prz. Menopauzalny Menopause Rev.* 2021; 20:40–47. doi: 10.5114/pm.2021.105382.
4. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2015 Nov;42(4):547-60. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.004.
5. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019 May 2;68(10):e83-e110. doi: 10.1093/cid/ciy1121.
6. -de Rossi P, Cimerman S, Truzzi JC et al. Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. *Braz J Infect Dis.* 2020 Mar-Apr;24(2):110-119. doi: 10.1016/j.bjid.2020.04.002.
7. Cai T. Recurrent uncomplicated urinary tract infections: definitions and risk factors. *GMS Infect Dis.* 2021 May 27;9:Doc03. doi: 10.3205/id000072.
8. Colgan R, Jaffe GA, Nicolle LE. Asymptomatic Bacteriuria. *Am Fam Physician.* 2020 Jul 15;102(2):99-104.
9. Nemirovsky C, López Furst MJ et al. Argentine Intersociety Consensus on Urinary Infection 2018-2019 - Part I [Consensus Argentino Intersociedades de Infección Urinaria 2018-2019 - Parte I]. *Medicina (B Aires).* 2020;80(3):229-240.
10. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol.* 2024 Jul;86(1):27-41. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.035.
11. Krischak MK, Rosett HA, Sachdeva S. et al. Beyond Expert Opinion: A Comparison of Antibiotic Regimens for Infectious Urinary Tract Pathology in Pregnancy. *AJP Rep.* 2020 Oct;10(4):e352-e356. doi: 10.1055/s-0040-1718384.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Clinical Consensus—Obstetrics: Urinary Tract Infections in Pregnant Individuals *Obstet Gynecol.* 2023;142(2):435-445. doi:10.1097/AOG.0000000000005269
13. Rosett HA, Krischak MK, Sachdeva S et al. Lower Urinary Pathogens: Do More Pathogenic Bacteria Increase the Risk of Pyelonephritis? *Am J Perinatol.* 2022 Apr;39(5):473-478. doi: 10.1055/s-0040-1717093.
14. Sachdeva S, Rosett HA, Krischak MK et al. Urinary Tract Infection and

- Progression to Pyelonephritis: Group B Streptococcus versus E. coli. *AJP Rep.* 2024 Feb 18;14(1):e80-e84. doi: 10.1055/s-0044-1779031.
15. Radu VD, Costache CR, Onofrei P. et al. Particularities of Pyelonephritis with Multidrug-Resistant (MDR) Germs During Pregnancy: A Case-Control Study. *Cureus.* 2024 Oct 8;16(10):e71109. doi: 10.7759/cureus.71109.
 16. Sachdeva S, Rosett HA, Krischak MK et al. Urinary Tract Infection and Progression to Pyelonephritis: Group B Streptococcus versus E. coli. *AJP Rep.* 2024 Feb 18;14(1):e80-e84. doi: 10.1055/s-0044-1779031.
 17. Nickel JC, Cotechini T, Doiron RC. Secondary Analysis of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients Enrolled in a Recurrent Urinary Tract Infection Prevention Study Provides a Novel Paradigm for Etio-Pathogenesis and Practical Management of This Infection Phenotype. *Pathogens.* 2024 May 913(5):396. doi: 10.3390/pathogens13050396.
 18. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol.* 2019 Aug;202(2):282-289. doi: 10.1097/JU.0000000000000296. Epub 2019 Jul 8. Update in: *J Urol.* 2022 Oct;208(4):754-756. doi: 10.1097/JU.0000000000002888. PMID: 31042112.
 19. Maarit Wuorela, Heidi Alenius Настанова 00232. Інфекції сечовивідних шляхів, 2017-05-22
 20. Burrows LL. It's uncomplicated: Prevention of urinary tract infections in an era of increasing antibiotic resistance. *PLoS Pathog.* 2024 Feb 1;20(2):e1011930. doi: 10.1371/journal.ppat.1011930.
 21. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol.* 2019 May 2;11:1756287219832172. doi: 10.1177/1756287219832172.
 22. Kranz J, Schmidt S, Lebert C et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients: Part 1. *Urol Int.* 2018;100(3):263-270. doi: 10.1159/000486138
 23. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int.* 2022 Nov;130 Suppl 3(Suppl 3):11-22. doi: 10.1111/bju.15756.

**Схема антибактеріальної терапії інфекцій
сечовивідних шляхів у вагітних**

Перший ряд

Трометамол
(Фосфоміцин-Трометамол)
3 г одноразово
(перорально).
Або
Нітрофурантоїн 50–100 мг
кожні 4 рази на добу
Або
Триметоприм-сульфаме-
токсазол
160/800 мг 2 рази на добу

Другий ряд

Півмецилін 400 мг 3 рази на
добу
Або
Цефалексин 500 мг два рази
на добу або 250 мг 4 рази
на добу
Або
Цефуроксим 250–500 м 2 рази
на добу
Або
Амоксицилін 500 мг 3 рази на
добу або 875 мг 2 рази на
добу
Або
Амоксицилін/Клавуланат 500
мг/125 мг 3 рази на добу
або 875 мг/125 мг 2 рази на
добу

Вагітність та інфекції, що передаються статевим шляхом

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСП) здебільшого протікають безсимптомно. Приблизно 15 з 20 інфікованих жінок та 19 з 20 інфікованих чоловіків не мають симптомів на *C. trachomatis* (хламідія) та *N. gonorrhoeae* (гонорея) [1, 2]. *C. trachomatis* (хламідіоз) та *N. gonorrhoeae* (гонорея) є найпоширенішими бактеріальними інфекціями, що передаються статевим шляхом, у Сполучених Штатах. За оцінками Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC), менше половини цих інфекцій діагностуються та реєструються, частково через те, що багато з них протікають безсимптомно [3].

Без лікування у жінок може розвинутися запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) та пов'язані з ним ускладнення, включаючи позаматкову вагітність, безпліддя, викидень та хронічний біль у малому тазі. Ризик інфікування новонародженого становить приблизно 50% [4]. Безсимптомний перебіг ПСП у багатьох вагітних вимагає як високого ступеня клінічної обізнаності, так і адекватного скринінгу.

***C. trachomatis* (хламідіоз)**

C. trachomatis асоціюється з передчасним розривом плодових оболонок, хоріонамніонітом, передчасними пологамі, мертвородженням, низькою вагою при народженні, вродженою інфекцією, неонатальною смертністю, а також захворюваннями очей і легенів у немовлят (включаючи пневмонію). Передача інфекції відбувається у 50–75 % немовлят, народжених матерями з уретральною інфекцією *C. trachomatis*; у 30–50 % цих немовлят розвивається хламідійний кон'юнктивіт, а у 10–20 % – пневмонія [5].

Звичайний шлях передачі інфекції плоду – вертикальний під час другого періоду пологів і є наслідком перинатального ураження від інфікованої шийки матки матері. Початково *C. trachomatis*

уражає у новонароджених слизові оболонки очей, ротоглотки, сечостатевої системи та прямої кишки, хоча інфекція в цих ділянках може протікати безсимптомно. Найчастіше інфікування на *S. trachomatis* у новонароджених проявляється кон'юнктивітом, який розвивається через 5–12 днів після народження, або спричиняти підгостру афебрильну пневмонію, яка починається у віці 1–3 місяців [6, 7]. Своєчасна діагностика та правильне лікування інфікованих на *S. trachomatis* жінок може запобігти цим ускладненням.

Для діагностики рекомендується використовувати метод ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК), що виявляють нуклеїнову кислоту (ДНК або РНК), специфічну для *S. Trachomatis*. МАНК в ідеалі повинні включати два таргети: хромосомний та плазмідний. Серологія не рекомендується для скринінгу або діагностики гострих неускладнених аногенітальних інфекцій, спричинених *S. Trachomatis*. Проте, коли МАНК недоступні, виявлення специфічних антитіл до *S. trachomatis* може підтвердити діагноз неонатальної пневмонії (специфічний IgM до *S. trachomatis*).

Згідно рекомендацій Центру з контролю та профілактики захворювань США щодо діагностики хламідіозу під час вагітності:

- Усі вагітні жінки віком <25 років, а також старші жінки з підвищеним ризиком хламідіозу (наприклад, ті, хто віком ≥ 25 років, які мають нового сексуального партнера, більше одного сексуального партнера, сексуального партнера з одночасними партнерами або сексуального партнера, який має ППСШ), повинні регулярно проходити скринінг на *Chlamydia trachomatis* під час першого пренатального візиту.
- Вагітні жінки, які залишаються в групі підвищеного ризику хламідійної інфекції, також повинні пройти повторне тестування протягом третього триместру, щоб запобігти післяпологовим ускладненням у матері та хламідійній інфекції у новонароджених.
- Вагітних жінок, у яких виявлено хламідіоз, слід негайно лікувати та пройти тест на одужання, щоб підтвердити ерадикацію хламідіозу за допомогою тесту ампліфікації нуклеїнових кислот (NAAT) через 4 тижні після лікування.

- Усі особи, у яких діагностовано хламідійну інфекцію, повинні пройти повторне обстеження через 3 місяці після лікування [8].
- Згідно рекомендацій Європейські рекомендації 2025 року щодо лікування інфекцій, спричинених *Chlamydia trachomatis*
- Клінічний досвід показує, що позитивний результат МАНК може бути виявлений протягом 1–3 днів, однак, якщо є підозра щодо статевого контакту протягом останніх 2 тижнів, варто повторити тест МАНК через 2 тижні після контакту [5].
 - Пряма кишка та глотка. Рутинне обстеження при відсутності симптомів не рекомендується [5].

Лікування хламідійної інфекції під час вагітності

Згідно рекомендацій CDC STI, 2021р, перегляд 2023	Згідно рекомендацій Європейські рекомендації 2025 року щодо лікування інфекцій, спричинених <i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Рекомендована схема</i>	<i>Препарати першої лінії лікування</i>
Азитроміцин 1 г перорально в одноразовій дозі	Азитроміцин 1 г перорально в одноразовій дозі
<i>Альтернативна схема</i>	<i>Препарати другої лінії лікування</i>
Амоксицилін 500 мг перорально 3 рази на день протягом 7 днів	Амоксицилін 500 мг перорально 3 рази на день протягом 7 днів
	<i>Препарати третьої лінії лікування</i>
	Доксициклін по 100 мг per os 2 рази на день протягом 7 діб. Можлива лише в I триместрі, коли немає інших альтернатив

Через побоювання щодо персистенції хламідій після впливу антибіотиків пеніцилінового класу, що було продемонстровано в дослідженнях на тваринах та *in vitro*, амоксицилін вказано як альтернативну терапію *C. trachomatis* для вагітних. Еритроміцин більше не рекомендується через частоту побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, які можуть призвести до недотримання терапії [8].

***N. gonorrhoeae* (гонорея)**

Симптоми та ознаки частково залежать від місця інфекції. Супутні інфекції (наприклад, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Candida albicans* та бактеріальний вагіноз) не є рідкістю та повинні розглядатися як причина симптомів. Найпоширенішим симптомом, який зустрічається приблизно у 50% осіб, є посилені або змінені вагінальні виділення. Приблизно у чверті осіб повідомляється про біль внизу живота. Однак, чутливість у ділянці тазу та внизу живота є рідкісною знахідкою при обстеженні за відсутності супутньої інфекції з *C. trachomatis*. Гонорея рідко викликає міжменструальні кровотечі та менорагію. При огляді можна побачити слизисто-гнійні виділення з шийки матки, а також може бути присутня легкоіндукована ендоцервікальна кровотеча. Інфекція уретри може проявлятися дизурією без частого сечовипускання. Ректальна інфекція у більшості випадків протікають безсимптомно, але симптоми можуть включати анальні виділення та біль або дискомфорт у періанальній/анальній порожнині. Фарингеальна інфекція у більшості випадків перебігає безсимптомно, але деякі люди можуть скаржитися на біль у горлі [9].

Методи лабораторної діагностики *N. gonorrhoeae*

Мікроскопія

Мікроскопія зразків статевих органів, забарвлених за Грамом, дозволяє безпосередньо візуалізувати *N. gonorrhoeae* як мономорфні грамнегативні диплококи в поліморфноядерних лейкоцитах:

- Ендоцервікс. Мікроскопія має лише 37–50% та 20% чутливість порівняно з посівом для виявлення гонореї з мазків ендоцервікального каналу та уретри відповідно. Чутливість мікроскопії шийки матки порівняно з методом апліфікації нуклеїнових кислот (МАНК) становила лише 16%. Мікроскопію шийки матки можна розглядати у симптома-тичних пацієнтів (GRADE 1C).
- Пряма кишка та глотка. За наявності ректальних симптомів можна розглянути аноректальні мазки та мікроскопію

(GRADE 1C). Чутливість мікроскопії для виявлення безсимптомної ректальної інфекції низька та не рекомендується (GRADE 1C). Мікроскопія зразків з глотки не рекомендується через низьку чутливість та специфічність (GRADE 1C) [9, 10].

Культуральний метод

Основна роль посіву полягає у визначенні чутливості до антимікробних препаратів, що набуває все більшого значення, оскільки стійкість *N. gonorrhoeae* до антимікробних препаратів продовжує розвиватися та поширюватися. У всіх осіб з гонореєю, діагностованою за допомогою NAAT, перед лікуванням слід взяти посіви з кожного позитивного місця для визначення чутливості (GRADE 1D) [10].

Метод ампліфікації нуклеїнових кислот

МАНК є більш чутливим, ніж посів, особливо для ротоглоткових та ректальних ділянок, демонструє високу чутливість (>95%) як при симптоматичній, так і при безсимптомній інфекції.

- Ендоцервікс. Самостійно зібрані або зібрані клініцистом вульвовагінальні мазки (ВВМ) мають кращі результати, ніж ендцервікальні мазки, і значно кращі, ніж сеча. Тому ВВМ рекомендуються як оптимальний зразок (КЛАС 1А). Для жінок, які перенесли гістеректомію, немає доказів щодо оптимального місця взяття біологічного матеріалу. Розглядається можливість дослідження сечі та ВВМ для МАНК з подальшим посівом з цього місця, якщо результат позитивний (GRADE 2D) [10, 11].
- Пряма кишка та глотка. Інфекція може виникати в кількох анатомічних ділянках, і людина з гонореєю може мати більше одного штаму *N. Gonorrhoeae*. Серед чоловіків, які мали статеві стосунки з жінками, що контактували з хворими на гонорею, якби проводилося лише урогенітальне тестування, біля 36% інфекцій залишилися б неідентифікованими. Тому взяття зразків з глотки має бути рутинним у всіх сексуальних контактах з хворими на гонорею (КЛАС 1В) [12, 13].
- Орофарингеальну інфекцію важче лікувати. Будь-кому з

генітальною гонореєю (незалежно від подорожей, статі чи повідомленої сексуальної поведінки) слід взяти зразки з глотки перед лікуванням. (КЛАС 1С) [14].

Жоден тест на гонорею не пропонує 100 % чутливості та специфічності [9].

Згідно рекомендацій Центру з контролю та профілактики захворювань США щодо діагностики гонореї під час вагітності:

- Усі вагітні жінки віком <25 років, а також жінки віком ≥25 років з підвищеним ризиком гонореї (наприклад, ті, хто має інші ППСШ під час вагітності, або ті, хто має нового сексуального партнера, більше одного сексуального партнера, сексуального партнера з одночасними партнерами, або сексуального партнера, який має ППСШ або обмінює секс на гроші чи наркотики), повинні пройти скринінг на *N. gonorrhoeae* під час першого пренатального візиту.
- Вагітні жінки, які залишаються в групі високого ризику гонококової інфекції, також повинні пройти повторне тестування протягом третього триместру, щоб запобігти післяпологовим ускладненням у матері та гонококовій інфекції у новонароджених [6].

Згідно British Association of Sexual Health and HIV UK National Guideline for the Management of infection with Neisseria gonorrhoeae, 2025:

- Приблизно 21% осіб з гонореєю мають супутню інфекцію *S. trachomatis*.
- Не можна виключити інфекцію у осіб, які пройшли тестування протягом 2 тижнів після статевого контакту з особою, хворою на гонорею. Тому рекомендується, щоб контактні особи повторно пройшли тестування після закінчення інкубаційного періоду, якщо не було проведено епідеміологічне лікування (GRADE 1D)
- Проводити оцінку ефективності лікування МАНК принаймні через 2 тижні після лікування (GRADE 1B), культуральним методом – щонайменше через 72 години після завершення лікування.
- Позитивний результат може бути пов'язаний з невдачею лі-

кування, реінфекцією або залишковими нежиттєздатними організмами [9].

Лікування *N. gonorrhoeae* (гонорея) під час вагітності

Згідно рекомендацій CDC STI, 2021р, перегляд 2023	Згідно рекомендацій BASHH, 2025
Цефтріаксоном у дозі 500 мг одноразово внутрішньом'язово <i>плюс</i> лікування хламідіозу, якщо інфекція не була виключена	Цефтріаксон 1 г внутрішньом'язово (в/м) одноразово (GRADE 1B) Азитроміцин 2 г пов'язана з побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту; для їх зменшення азитроміцин можна приймати розділеними дозами, спочатку 1 г, а потім ще 1 г через 6–12. Рекомендує використовувати лише за відсутності адекватних альтернатив та коли відомо, що ізолят чутливий до нього

Під час вагітності не рекомендується використовувати гентаміцин та фторхінолони [6, 9, 15].

У 2018 році Європейське агентство з лікарських засобів опублікувало попередження після огляду серйозних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням фторхінолонових антибіотиків. До них належать побічні ефекти, що стосуються м'язів, сухожилів, суглобів та нервової системи. Було рекомендовано уникати ципрофлоксацину людям, які раніше мали серйозні побічні ефекти від хінолонового антибіотика, та застосовувати з обережністю особам старше 60 років, тим, хто приймає кортикостероїди, людям із захворюваннями нирок та тим, хто переніс трансплантацію органів. Однак після огляду (<https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-must-now-only-be-prescribed-when-other-commonly-recommended-antibiotics-are-inappropriate>) рекомендації були оновлені, зазначивши, що хінолони слід використовувати лише тоді, коли інші антибіотики недоречні. Тому, хоча ципрофлоксацин відомий як ефективний засіб лікування за наявності даних про чутливість, він більше не рекомендується як препарат першої лінії, але може використовуватися, якщо клінічно вважається доцільним [9].

Trichomonas vaginalis (трихомоніаз)

До 50% інфікування та перебіг на трихомоніаз є безсимптомними. Найпоширеніші симптоми включають вагінальні виділення, свербіж вульви, дизурію або неприємний запах, але вони не є специфічними для трихомоніазу.

Інколи скаргами є дискомфорт внизу живота або виразки вульви. Вагінальні виділення присутні у 70% жінок – їх консистенція варіюється від рідких і мізерних до рясних і густих; класичні пінисті жовті виділення зустрічаються у 10–30% жінок. Приблизно у 2% пацієток шийка матки виглядатиме полунично неозброєним оком, вищі показники спостерігаються при кольпоскопічному дослідженні [17].

Інфікування на *T. vaginalis* пов'язано з численними несприятливими наслідками перебігу вагітності: передчасні пологи, низька вага при народженні та передчасний розрив плодових оболонок [18].

Методи лабораторної діагностики *Trichomonas vaginalis* (трихомоніаз)

Мікроскопія

Мікроскопія залишається простим і швидким тестом, але чутливість у вагінальних зразках у деяких дослідженнях становить лише 40–60% тому негативний результат слід інтерпретувати з обережністю.

Виявлення рухомих трихомонад при мікроскопії можна здійснити шляхом збору вагінальних виділень за допомогою тампона або петлі, які потім змішують з невеликою краплею фізіологічного розчину на предметному склі та накривають покривним склом. Вологий препарат слід зчитати протягом 10 хвилин після збору, оскільки трихомонади швидко втрачають рухливість і їх стає важче ідентифікувати. Виявлення *T. vaginalis* шляхом фарбування мертвих організмів акридиновим оранжевим може забезпечити вищу чутливість, ніж волога мікроскопія але не використовується широко [18, 20].

Культуральний метод

До появи досліджень МАНК, золотим стандартом діагностики був посів *T. vaginalis* з вагінальних виділень. Система InPouch (BioMed

Diagnostics) – автономний пристрій з бульйонним середовищем, який використовується для проведення посіву *T. vaginalis* і вимагає інкубації після інокуляції для підтримки зразка при 37°C [19].

Метод ампліфікації нуклеїнової кислоти

Методом діагностики *T. vaginalis* є використання МАНК, враховуючи їхню високу чутливість 88%–100% та специфічність 95–100%, залежно від зразка та референтного стандарту

Лікування

Лікування *T. vaginalis* (трихомоніаз) під час вагітності.

Метронідазол є препаратом класу В, і кілька метааналізів виявили його безпечним для вагітних жінок на всіх стадіях вагітності. Хоча метронідазол проникає через плаценту, дані свідчать про його низький ризик для плода, не було виявлено жодних доказів тератогенної чи мутагенної дії на немовлят. Пероральний метронідазол є єдиним 5-нітроїмідазолом, рекомендованим для використання у вагітних жінок, інфікованих *T. vaginalis* [17, 21].

Згідно Канадських рекомендацій щодо ІПСШ, 2021р [22].	Згідно рекомендацій BASHN, 2021
2 г метронідазолу пероральною одноразово або 500 мг метронідазолу двічі на день протягом 7 днів (ефективність складає 82–88%)	400 мг метронідазолу перорально двічі на день протягом 7 днів (GRADE 1A)

Дані досліджень за участю людей щодо застосування тинідазолу під час вагітності обмежені; проте дані на тваринах вказують на те, що цей препарат становить помірний ризик. Таким чином, слід уникати тинідазолу вагітним жінкам, а грудне вигодовування слід відкласти на 72 години після одноразового перорального прийому 2 г тинідазолу [19, 20, 21].

Контроль ефективності лікування рекомендується проводити за допомогою МАНК через 3 тижні після завершення терапії. Позитивні результати можуть свідчити про реінфекцію, резистентність до проведеного лікування. Резистентність *T. vaginalis* до

5-нітроімідазолу становить значну клінічну проблему для осіб зі стійкою інфекцією, оскільки її може бути важко лікувати, маючи мало альтернатив стандартній терапії [17, 21, 22].

Згідно даним ВООЗ «Клінічна настанова щодо лікування безсимптомних інфекцій, що передаються статевим шляхом», 2025р у регіонах з високою поширеністю інфікування на хламідіоз та нейсерія гонорея, понад 15–20% рекомендовано включити скринінг на *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis* до обстеження вагітних з метою запобігання несприятливим наслідкам для матерів та новонароджених [16].

Профілактика ускладнень вагітності, які пов'язані із інфікуванням на хламідіоз, нейсерія гонорея та трихомоназ вагіналіз полягає в плановому обстеженні на прегравідарному етапі (МАНК) та проведенню лікування всіх статевих партнерів з оцінкою ефективності терапії через 3 тижні після її закінчення шляхом МАНК.

Література:

1. Meyers DS, Havorson S, Luckhaupt. Screening for chlamydia infection: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;147:135–42.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Gonorrhea–CDC Fact Sheet (Detailed Version). Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014. Accessed at www.cdc.gov/std/Gonorrhea/STDFact-gonorrhea-detailed.htm on 12 August 2014
3. Kaufman, H. W., Alagia, D. P., Van, K., & Van Der Pol, B. (2024). Chlamydia and Gonorrhea Testing in Pregnancy: Time to Improve Adherence and Update Recommendations. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 10-1097.
4. Workowski KA, Bachmann LH. Centers for Disease Control and Prevention's sexually transmitted diseases infection guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(Supplement_2):S89–94.
5. 2025 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections
6. Division of STD Prevention, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2021. Published April 2023. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2021 (cdc.gov) Accessed June 21, 2023.
7. Simons, J. L., McKenzie, J. S., Wright, N. C., Sheikh, S. A., Subramaniam, A., Tita, A. T., & Dionne-Odom, J. (2021). Chlamydia prevalence by age and correlates of infection among pregnant women. *Sexually Transmitted Diseases*, 48(1), 37-41.
8. Workowski KA, Bachmann LH. Centers for Disease Control and Prevention's sexually transmitted diseases infection guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(Supplement_2):S89–94.

9. Fifer, H., Ismail, M. A., Soni, S., Nwaosu, U., Sadiq, S. T., Milligan, A., ... & Medland, N. (2025). British Association of Sexual Health and HIV UK National Guideline for the Management of infection with *Neisseria gonorrhoeae*, 2025. International journal of STD & AIDS, 09564624251345195.
10. PHE. Guidance for the detection of gonorrhoea in England: Public Health England, 2021.
11. Aaron, K. J., Griner, S., Footman, A., Boutwell, A., & Van Der Pol, B. (2023). Vaginal swab vs urine for detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis*: a meta-analysis. *The Annals of Family Medicine*, 21(2), 172-179.
12. Van Liere, G. A., Dukers-Muijers, N. H., Kuizenga-Wessel, S., Wolffs, P. F., & Hoebe, C. J. (2021). Routine universal testing versus selective or incidental testing for oropharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* in women in the Netherlands: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(6), 858-867.
13. McLaughlin, S. E., Golden, M. R., Soge, O. O., Berzkalns, A., Thibault, C. S., & Barbee, L. A. (2023). Pharyngeal gonorrhea in heterosexual male and female sex partners of persons with gonorrhea. *Sexually transmitted diseases*, 50(4), 203-208.
14. Huxta, R. A., Soniyi, O., Halbritter, A., & Nguyen, G. T. (2021). Extragenital screening of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* among women in the college health setting. *Sexually Transmitted Diseases*, 48(9), 643-647.
15. Comunián-Carrasco, G., Peña-Martí, G. E., & Martí-Carvajal, A. J. (2018). Antibiotics for treating gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
16. Guidelines for the management of asymptomatic sexually transmitted infections. World Health Organization 2025
17. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) United Kingdom national guideline on the management of *Trichomonas vaginalis* 2021
18. Van Gerwen, O. T., Craig-Kuhn, M. C., Jones, A. T., Schroeder, J. A., Deaver, J., Buekens, P., ... & Muzny, C. A. (2021). Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(12), 1907-1915.
19. Rivers, C. A., Muzny, C. A., & Schwebke, J. R. (2013). Diagnostic rates differ on the basis of the number of read days with the use of the InPouch culture system for *Trichomonas vaginalis* screening. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(11), 3875-3876.
20. Muzny, C. A., George, S., Kissinger, P. J., & Van Gerwen, O. T. (2025). Trichomoniasis and other sexually transmitted parasitic diseases in women. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 68(2), 194-205.
21. Workowski, K. A. (2021). Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR. Recommendations and Reports*, 70.
22. Cenkowski, M., Wudel, B., & Poliquin, V. (2022). Vaginal trichomoniasis. *Cmaj*, 194(6), E217-E217.

Схема антибактеріальної терапії хламідіозу під час вагітності

<i>Перша лінія</i> Азітроміцин 1г однократно	<i>Друга лінія</i> Амоксицилін 500 мг перорально 3 рази на добу <i>Або</i> Доксициклін 100 мг 2 рази на добу
--	--

Схема антибактеріальної терапії гонореї під час вагітності

Цефтриаксон 1 г одноразово <i>Або</i> Азитроміцин 2 г одноразово
--

Схема антибаєт

2 г метронідазолу пероральною одноразово <i>або</i> 500 мг метронідазолу двічі на день протягом 7 днів (ефективність складає 82–88%)	400 мг метронідазолу перорально двічі на день протягом 7 днів (GRADE 1A)
---	--

