

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

О. Лаврова, доктор медицинских наук,
Ю. Дымарская,
М. Петрова, доктор медицинских наук, профессор
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
E-mail: loverova@bk.ru

Увеличение частоты осложнений беременности и родов связано с персистирующим, не полностью контролируемым течением бронхиальной астмы (БА), особенно в I триместре гестации. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с короткодействующими β_2 -агонистами, а также комбинированных препаратов (ИГКС и β_2 -агонисты длительного действия) оптимизирует течение БА в период беременности и положительно влияет на него, а также на исход родов для матери и плода.

Ключевые слова: беременность, бронхиальная астма, лечение.

Бронхиальная астма (БА) занимает лидирующее место в структуре хронических заболеваний органов дыхания у беременных (8,4–13,9%), чем и обусловлен рост интереса к данной проблеме во всем мире [1, 2]. У женщин с БА возможно рождение детей с гипотрофией, асфиксией, неврологическими расстройствами, врожденными пороками развития, особенно если БА имеет тяжелое течение [1, 3]. Показано, что беременность при БА может осложняться токсикозом (до 37% случаев), гестозом (до 43%), угрозой прерывания (до 26%), хронической плацентарной недостаточностью (ХПлН) (до 29%), преждевременными родами (до 19%) [4–7]. Обращает на себя внимание противоречивость данных о безопасности и эффективности медикаментозной терапии БА при беременности. В ряде работ последних лет показано отсутствие негативного влияния терапии БА на течение и исходы беременности [3, 5, 8], однако в среде практических врачей бытует мнение о невозможности вынашивания здорового ребенка больной БА и отрицательном влиянии терапии БА на развивающийся плод.

Пациенток, страдавших БА, врачи акушеры-гинекологи и терапевты женских консультаций Санкт-Петербурга направляли для консультации пульмонолога в НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета (ПСПбГМУ) им. И.П. Павлова. Больных пульмонологи наблюдали на протяжении всего периода беременности с момента обращения. Все обследованные находились на диспансерном учете в женской консультации и, помимо этого, с момента включения в исследование их дополнительно наблюдали в клинике акушерства и гинекологии или у акушера-гинеколога НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта.

По результатам обследования были сформированы 2 группы беременных с БА, каждая из которых, в свою очередь, была разделена на 3 подгруппы:

- основная (n=87) – беременные с БА без клинических и (или) лабораторных проявлений гестоза: с легким ин-термиттирующим течением БА (БАЛТи; n=19); с легким персистирующим течением БА (БАЛТп; n=24); со среднетяжелым и тяжелым персистирующим течением БА (БАСТ + БАТТ; n=44).
- группа сравнения (n=83) – беременные, страдающие БА, у которых беременность осложнялась гестозом: с БАЛТи (n=25); с БАЛТп (n=28); с БАСТ + БАТТ (n=30).

Кроме того, была сформирована группа контроля – беременные без аллергических и легочных заболеваний.

Критерии включения в основную группу: беременные в возрасте от 18 до 40 лет с БА разной степени тяжести без гестоза; в группу сравнения – беременные с БА того же возраста с наличием гестоза.

Критериями не включения в исследование для всех групп являлись: сахарный диабет; инфекционный процесс любой локализации на момент родов; онкологические заболевания; отказ от участия в исследовании; в основную группу; кроме того, не включали женщин с наличием гестоза.

Диагностика БА осуществлялась пульмонологом по результатам клиничко-функционального исследования и динамического наблюдения. Форму и тяжесть течения БА определяли по клиническим признакам на основании международных согласительных документов (GINA, 2007). Клиничко-патогенетический вариант БА устанавливали по классификации А.Д. Адо и П.К. Булатова (1969), дополненной Г.Б. Федосеевым (1982).

У всех беременных, страдающих БА, оценивали степень контроля заболевания по следующим критериям (GINA, 2007):

- минимум или отсутствие дневных или ночных симптомов;
- минимальные проявления или отсутствие обострений;
- отсутствие ограничений активности: нет пропусков учебы или работы;
- поддержание нормальной (или близкой к нормальной) дыхательной функции;
- минимальное использование ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия;
- минимум или отсутствие побочных эффектов от препаратов.

Согласно указанным критериям, определяли уровни контроля БА: контролируемая БА; частично контролируемая; неконтролируемая; обострение.

Лечение проводилось в соответствии с представлениями о ступенчатом подходе, степени контроля клинических проявлений заболевания и категории безопасности применяемых препаратов (Food and Drug Administration – FDA).

Для оценки клинических форм гестоза у пациенток группы сравнения использовали классификацию Российской ассоциации акушеров-гинекологов (2005), для оценки степени тяжести гестоза – шкалу R. Goeske в модификации академика РАН Г.М. Савельевой (1987).

УЗИ и доплерометрию плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока проводили на ультразвуковом диагностическом приборе экспертного уровня Voluson 730 Expert (GE, США). Средний возраст обследованных составил $29,0 \pm 0,5$ года.

Большая часть больных ($39,9 \pm 3,9\%$) отметили дебют заболевания в возрасте до 10 лет, достоверно меньше ($p < 0,001$) – в возрасте 11–20 лет ($19,0 \pm 3,1\%$); в возрасте

21–30 лет БА манифестировала у $25,9 \pm 3,5\%$ обследованных ($p < 0,01$); реже всего дебют БА наблюдался в возрасте старше 31 года – у $15,2 \pm 2,9\%$ больных ($p < 0,001$). У подавляющего большинства больных (87,1%) наблюдалась аллергическая БА; смешанный генез БА был в большей степени характерен для пациенток с БАСТ + БАТТ (22,4%).

Характер течения БА у больных изменялся на протяжении беременности. В I и II триместрах беременности обострение или неполный контроль заболевания отмечен примерно у половины пациенток с БА. Выявлена статистически значимая связь между степенью тяжести БА и отсутствием ее контроля в I триместре беременности ($\chi^2 = 40,7$; $p = 0,00018$). К III триместру полный или частичный контроль БА был достигнут в 85% случаев. При анализе характера течения БА в конце III триместра (незадолго до родов) у беременных исследуемых групп отмечена также статистически значимая связь между степенью тяжести и степенью контроля заболевания ($\chi^2 = 26,38$; $p = 0,00326$). По нашим данным, 124 (72,9%) из 170 беременных с БА к моменту родоразрешения имели контролируемое течение заболевания, 27 (15,9%) – частично контролируемое, а 19 (11,2%) – трудноконтролируемое.

Характер терапии с момента наступления беременности, обращения пациентки к пульмонологу и на протяжении беременности корректировался в соответствии с представлениями о ступенчатом подходе к терапии БА. Всем больным с обострением БАЛТи, а также с персистирующим течением заболевания назначали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в адекватных тяжести заболевания дозах в сочетании с коротко- или длительно действующими β_2 -агонистами. Большая часть беременных получала пульмикорт (103 – 60,5%). Если беременных до консультации пульмонолога лечили препаратами других групп (беклометазон, флутиказон) с хорошим эффектом, характер терапии сохраняли (у 17 – 10% больных). До наступления беременности >1/3 женщин не получали какой-либо терапии, 40% использовали β_2 -агонисты короткого действия, а ИГКС применялись менее чем в 25% случаев.

В I триместре беременности пациенткам с БАЛТп основной группы для поддержания контроля БА более чем в 92% случаев назначали ИГКС в сочетании с β_2 -агонистами (короткого или длительного действия в составе комбинированных препаратов), в то время как в группе сравнения терапию такого рода получали только 60% больных ($\chi^2 = 10,07$; $p = 0,018$). При БАСТ + БАТТ в основной группе ИГКС применялись с I триместра достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,005$). С момента наступления беременности и на ее протяжении до III триместра достоверно увеличилось число больных ($p < 0,001$), которым для достижения контроля требовались и были назначены ИГКС.

Чаще всего для базисной терапии персистирующей БА применялись комбинированные препараты, содержащие ИГКС + β_2 -агонист длительного действия – будесонид/формотерол и флутиказон/салметерол. Доза ИГКС в составе этих препаратов, позволяющая поддерживать контроль заболевания, была существенно ниже, чем доза пульмикорта в сочетании с β_2 -агонистами короткого действия. В целом 65 беременных получали будесонид/формотерол и 19 – флутиказон/салметерол.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Среди осложнений первой половины беременности наиболее часто (в 35,9% случаев) встречался *ранний токсикоз*, частота и тяжесть которого нарастала с утяжелением БА и была выше в группе с гестозом (при БАСТ + БАТТ достигала 40%).

Угроза прерывания беременности в I триместре наблюдалась почти у 1/2 беременных с БАСТ + БАТТ и гестозом, т.е. достоверно чаще, чем в основной группе при аналогичной тяжести БА и контроле заболевания ($p < 0,01$). Во II триместре осложнение отмечено у каждой 3-й пациентки с БАСТ + БАТТ обеих групп. При этом у беременных с БАСТ + БАТТ сочетание угрозы прерывания беременности и отсутствия полноценного контроля БА наблюдалось достоверно ($p < 0,01$) чаще в группе с гестозом (36,4% наблюдений), чем при его отсутствии (9,1%), и достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем при контролируемом течении заболевания (10,0%). Во II и III триместрах сохранялась та же тенденция – при отсутствии контроля БАСТ + БАТТ в основной группе осложнение наблюдалось чаще, чем при контролируемом течении заболевания (соответственно во II триместре – 18,2 против 9,1%, в III триместре – 13,6 против 2,3%; $p < 0,05$). При отсутствии терапии БА угроза прерывания беременности в I триместре встречалась в 36,6% случаев, применение β_2 -агонистов короткого действия снижало ее частоту до 34,8%, а лечение ИГКС достоверно уменьшало до 23,5% ($p < 0,05$). Более чем у 80% беременных, получавших ИГКС, данного осложнения во II триместре не развилось, а при использовании серетида угроза прерывания беременности встречалась в 2,5 раза реже (10,5%), чем при приеме симбикорта (23%).

Частота ХПЛН нарастала с утяжелением БА и при БАСТ + БАТТ составила в основной группе 20%, в группе сравнения – 30%. Обострение БА в I триместре увеличивало риск развития ХПЛН почти в 2,5 раза (отношение шансов – ОШ – 2,45; 95% доверительный интервал ДИ – 1,04–5,87). У 81,1% пациенток, использовавших ИГКС, ХПЛН не развилась. При

применении серетида ХПН встречалась достоверно ($p < 0,05$) реже (в 5,3% случаев), чем при приеме симбикорта (в 21,5%).

При доплерометрическом исследовании кровотока увеличение показателей систоло-диастолического отношения (СДО) и индекса резистентности (ИР) происходило параллельно нарастанию тяжести БА при их оценке в артерии пуповины – АП ($r = 0,15$; $p = 0,04$) и маточных артериях (МА; $r = 0,41$; $p = 0,000000004$). Обнаружена положительная корреляционная связь между величиной ИР в МА и отсутствием полноценного контроля БА во II триместре ($r = 0,21$; $p < 0,05$). При применении серетида СДО в АП было достоверно ниже, чем при терапии симбикортом ($F = 5,87$; $p = 0,017$).

Родоразрешение подавляющего большинства беременных с БА (96,5%) произошло в срок; преждевременные роды (на сроке 34–37 нед) отмечены у 6 (3,5%) пациенток, при этом во всех случаях имело место обострение БА во II триместре беременности.

Частота кесарева сечения в среднем составила 37,7% и была максимальной в подгруппе с БАСТ + БАТТ и гестозом – 50% (рис. 1). У пациенток с БАЛТи частота кесарева сечения была сопоставима с таковой в группе контроля.

Из пациенток, родоразрешенных операцией кесарева сечения, почти 60% перенесли обострение или имели недостаточный контроль БА в I и II триместрах.

Среди показаний к кесареву сечению на 1-м месте была гипоксия плода (21,9%), которая в подгруппе с БАСТ + БАТТ и гестозом осложняла роды у каждой 3-й пациентки. Согласно данным анализа ОШ, отсутствие полноценного контроля БА в I триместре увеличивает риск развития острой гипоксии плода более чем в 3 раза (ОШ – 3,1; 95% ДИ – 1,05–9,2), а хронической гипоксии – почти в 8 раз (ОШ – 7,89; 95% ДИ – 2,6–24,0). Более чем у 60% пациенток, использовавших ИГКС на протяжении всего срока беременности, данных осложнений не развилось.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Всего от матерей с БА родились 170 живых детей. Средняя масса тела новорожденных в группе контроля составила 3561 г, длина тела – 51,8 см. Масса тела новорожденных от матерей с БАСТ + БАТТ и их оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни в основной группе и группе сравнения была достоверно ниже, чем при легких формах БА (рис. 2). Сходные различия отмечены при оценке длины тела и оценке по шкале Апгар на 1-й минуте жизни.

Родились с гипотрофией I степени 9 новорожденных, причем все – от матерей с персистирующими формами БА, преимущественно – с БАСТ + БАТТ (77,8%; $p < 0,05$).

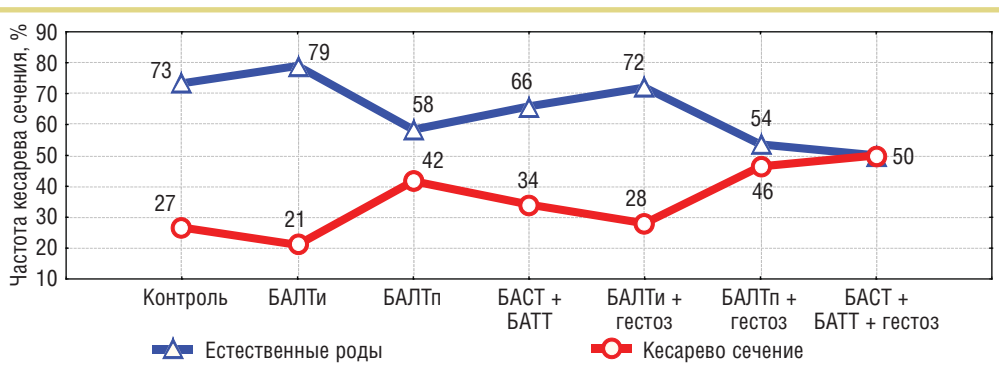


Рис. 1. Частота кесарева сечения в исследованных группах

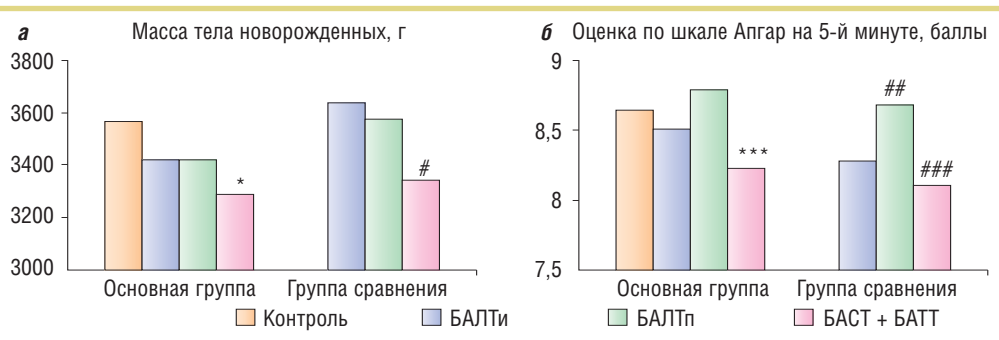


Рис. 2. Средняя масса тела (а) и оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни (б) новорожденных исследованных групп; а) * – $p = 0,041$ (в сравнении с контролем); # – $p = 0,013$ (в сравнении с БАЛТи); $p = 0,045$ (в сравнении с БАЛТп); б) *** – $p = 0,00004$ (в сравнении с БАЛТп); $p = 0,008$ (в сравнении с контролем); ## – $p = 0,005$ (в сравнении с БАЛТи); ### – $p = 0,00003$ (в сравнении с БАЛТп); $p = 0,0013$ (в сравнении с контролем)

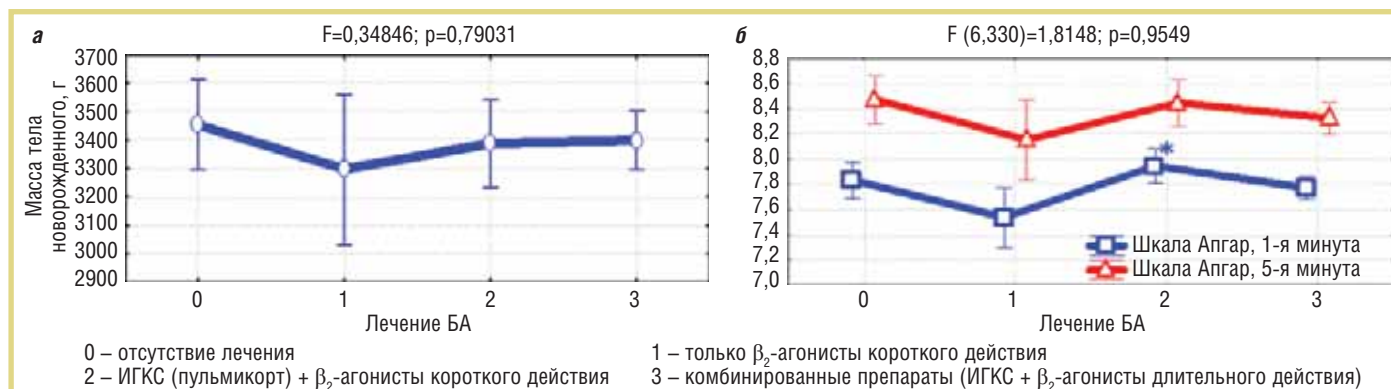


Рис. 3. Средняя масса тела (а) и оценка по шкале Апгар (б) новорожденных в зависимости от вида терапии БА; б: * – $p=0,003$ по сравнению с β_2 -агонистами короткого действия

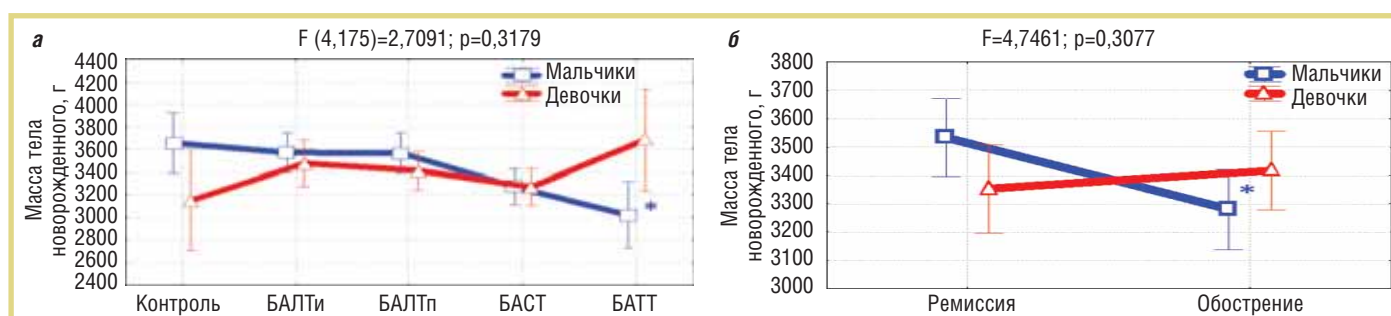


Рис. 4. Средняя масса тела новорожденных разного пола в зависимости от: а – тяжести течения БА; б – наличия обострения БА во II триместре беременности; * – достоверность различий между массой тела мальчиков и девочек

Средняя масса тела детей, матери которых имели недостаточный контроль БА в I триместре, была достоверно ниже, чем при контролируемом течении БА в группе сравнения ($p<0,05$).

ИГКС в сочетании с короткодействующими β_2 -агонистами и комбинированные препараты для терапии БА не оказывали негативного влияния на антропометрические и функциональные показатели новорожденных; более того, последние были выше, чем в группе применявших только β_2 -агонисты короткого действия (рис. 3).

Масса тела новорожденных разного пола различалась в разных группах: при БАТТ отмечены достоверно меньшие масса тела ($p=0,015$) и длина тела ($p=0,023$) новорожденных мужского пола, чем женского, в то время как в контрольной группе были различия маргинального характера в пользу новорожденных мужского пола ($p=0,056$); рис. 4, а. При отсутствии полноценного контроля БА во II триместре отмечена достоверно более низкая масса тела новорожденных мужского пола, чем при контролируемом течении БА на этом сроке ($p=0,03$), тогда как масса тела девочек от этого фактора не зависела (см. рис. 4, б). Антропометрические показатели новорожденных, матери которых получали разные виды терапии БА, от пола новорожденных не зависели.

Таким образом, результаты исследования показывают, что увеличение частоты осложнений беременности и родов связано с персистирующим, не полностью контролируемым течением БА, особенно – в I триместре беременности. Применение ИГКС в сочетании с короткодействующими β_2 -агонистами, а также комбинированных препаратов (ИГКС и β_2 -агонисты длительного действия) улучшает течение БА в период беременности и положительно влияет на ее течение, исходы родов для матери и плода.

Литература

- Murphy V., Gibson P., Talbot P. et al. Severe asthma exacerbations during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005; 106: 1046–54.
- Schatz M., Zeiger R. Improving asthma outcomes in large populations // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011; 128 (2): 273–7.
- Namazy J., Murphy V., Powell H. et al. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes // *Eur. Respir. J.* – 2013; 41: 1082–90.
- Галиева Э.И. Комплексная оценка состояния здоровья детей от матерей, страдающих бронхиальной астмой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2008; 24 с.
- Bakhireva L., Schatz M., Jones K. et al. OTIS Collaborative Research Group. Fetal sex and maternal asthma control in pregnancy // *J. Asthma.* – 2008; 45 (5): 403–7.
- Murphy V., Namazy J., Powell H. et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2011; 118: 1314–23.
- Liu S., Wen S., Demissie K. et al. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001; 184: 90–6.
- Cossette B., Beauchesne M.-F., Forget A. et al. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2014; 112: 459–64.

EFFECT OF THE COURSE AND MANAGEMENT OF ASTHMA IN THE DEVELOPMENT OF PREGNANCY AND DELIVERY COMPLICATIONS.

O. Lavrova, MD, Y. Dymarskaya, Professor M. Petrova, MD

First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov

The high frequency of pregnancy and delivery complications is associated with persistent, not completely controlled asthma, especially in the first trimester of gestation. The use of inhaled corticosteroids (ICS) in combination with short-acting β_2 -agonists, as well as combined drugs (ICS and long-acting β_2 -agonists) improves the course of asthma during pregnancy and effects positively on pregnancy outcomes for both the mother and the fetus.

Key words: pregnancy, asthma, management.