

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Э. Б. Белан, А. С. Кляусов

Кафедра иммунологии и аллергологии ВолгГМУ

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышке, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под действием лечения.

Количество больных в мире сегодня оценивается более, чем в 300 млн человек; предполагается, что к 2025 их число достигнет 400 млн. Распространенность БА в разных странах колеблется от 1 % до 18 % в общей популяции, среди беременных в России – в пределах 5–12 % в зависимости от региона, при этом до 2/3 беременных с БА нуждаются в соответствующей терапии, но не получают ее.

Физиологические сдвиги при беременности, оказывающие влияние на течение БА

Физиологические сдвиги в организме беременной женщины, оказывающие влияние на течение БА, подробно охарактеризованы в работе V. E. Murphy, P. G. Gibson, 2005. Они многочисленны, могут оказывать противоположное влияние на течение заболевания и связаны в первую очередь с гормональной и иммунологической перестройкой.

Гормональные сдвиги характеризуются снижением клиренса глюкокортикостероидов (ГКС) при усилении синтеза хорионического гонадотропина человека и эстрогенов, которые активируют тучные клетки и обладают проаллергенным действием, а также прогестерона, который подавляет высвобождение гистамина и усиливает синтез IgE, но снижает тонус гладкой мускулатуры и экспрессию β_2 -адренорецепторов.

Основной задачей *иммунологической перестройки* в организме беременной женщины является предупреждение отторжения генетически чужеродного эмбриона/плода. Одним из важных механизмов при этом является супрессия цитотоксических механизмов, в том

числе Th1-фенотипа иммунного ответа. Биологическим смыслом данного феномена является профилактика отторжения плода вследствие активации гамма-интерферон-зависимых цитотоксических механизмов при увеличении антигенной нагрузки (инфекция, фетоплацентарная недостаточность и т. д.), что, соответственно, ведет к преобладанию проаллергических Th2-цитокинов; в исследовании О. В. Лавровой показана отчетливая тенденция к нарастанию уровня общего IgE и IL-4 при беременности. К обострению аллергопатологии при беременности могут также вести повышение уровня эозинофильного катионного протеина, простагландинов PgE2 и F2a.

Ряд других физиологических изменений в организме беременной женщины обусловлен повышением потребности в кислороде и усилением метаболизма. Учитывая то, что обмен кислорода между матерью и плодом происходит пассивно, рО₂ плода никогда не может превышать материнское, поэтому гипоксия плода развивается раньше, чем у матери.

Механизмами, увеличивающими оксигенацию плода являются:

- большая аффинность фетального гемоглобина к кислороду по сравнению со взрослым человеком;
- повышение частоты сердечных сокращений на 10–20 уд./мин и увеличение сердечного выброса на 30–60 % при максимальной вазодилатации;
- увеличение кровоснабжения матки в 10 раз и появление чувствительности к чрезмерному введению жидкости. Следует иметь в виду, что усиленная перфузия некоторых фетальных органов может привести к внутриутробному повреждению плода.

Физиологические изменения *респираторного тракта* касаются изменений как функции внешнего дыхания, так и тканевого (табл. 1):

- несмотря на изменения конфигурации грудной клетки (увеличение окружности до 5–7 см, уменьшение вертикальных размеров) и расположения диафрагмы (подъем до 4 см к доношенному сроку) (рис. 1, 2), снижение мышечного тонуса брюшной стенки и ослабление связочного аппарата ребер, функция дыхательных мышц не страдает;

– показатели пиковой скорости выдоха и объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) не меняются. Для компенсации растущих потребностей у беременной и плода в кислороде происходит увеличение дыхательного объема до 40 % за счет уменьшения резервного объема выдоха и возрастание минутного объема дыхания на больших сроках беременности на 40–50 %;

– выраженные изменения реактивности бронхов на метахолин не отмечены, но может наблюдаться некоторое повышение бронхопровоцирующей концентрации (PC20);

– развивающийся во время беременности алкалоз частично компенсируется метаболическим ацидозом почечного генеза. В итоге метаболический алкалоз беременных «сдвигает» нормальные значения pH с 7,4 до 7,47 и pCO₂ с 25 мм Hg до 32.

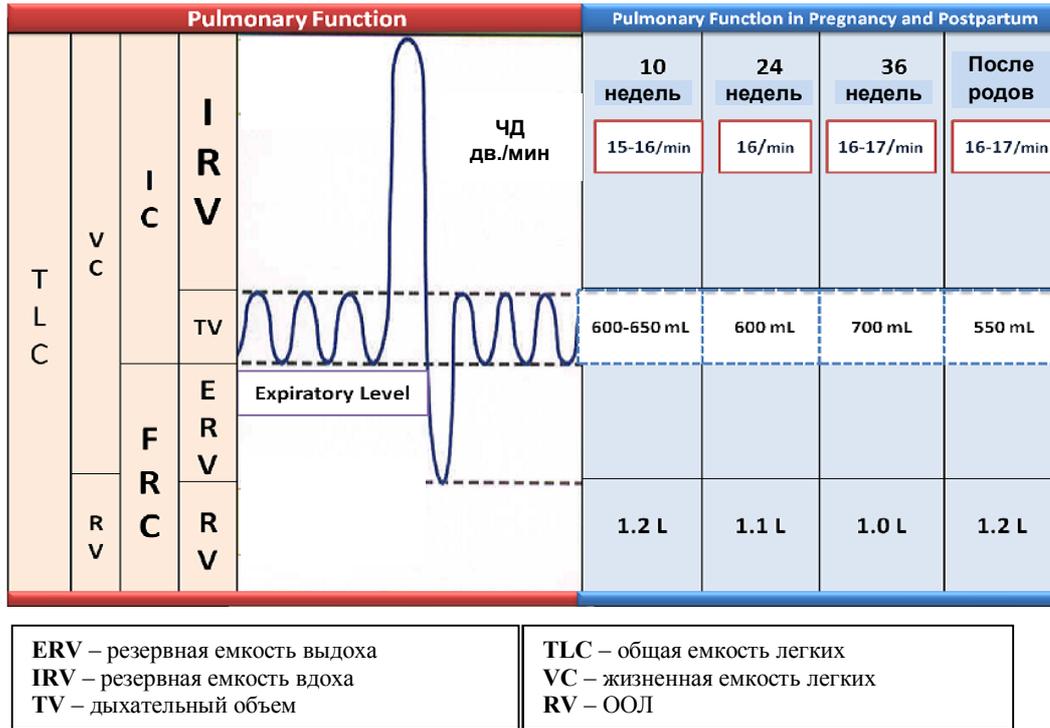


Рис. 1. Изменения функции внешнего дыхания при беременности

Таблица 1

Физиологические изменения функции внешнего дыхания при беременности

Показатель	Изменения
ОФВ1	Не изменяется
Пиковая объемная скорость выдоха	Не изменяется
Минутный объем/вентиляция	От +30 до +50 %
Общий объем легких	От +30 до +50 %
ОФВ1	Не изменяется
ФЖЕЛ	Не изменяется
ОФВ1/ФЖЕЛ	Не изменяется
МОС 25–75 %	Не изменяется
Функциональный остаточный объем	–18 %

Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с;
 ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких;
 МОС 25 % (75 %) – Максимальная объемная скорость при выдохе 25 % (75 %).

Диагностика и мониторинг бронхиальной астмы у беременной женщины осуществляется по общим принципам (GINA, «Федеральные клинические рекомендации по диагностике

и лечению бронхиальной астмы, 2013») за исключением провокационных и кожных тестов (последние при необходимости заменяются определением аллергенспецифических IgE) (табл. 2).

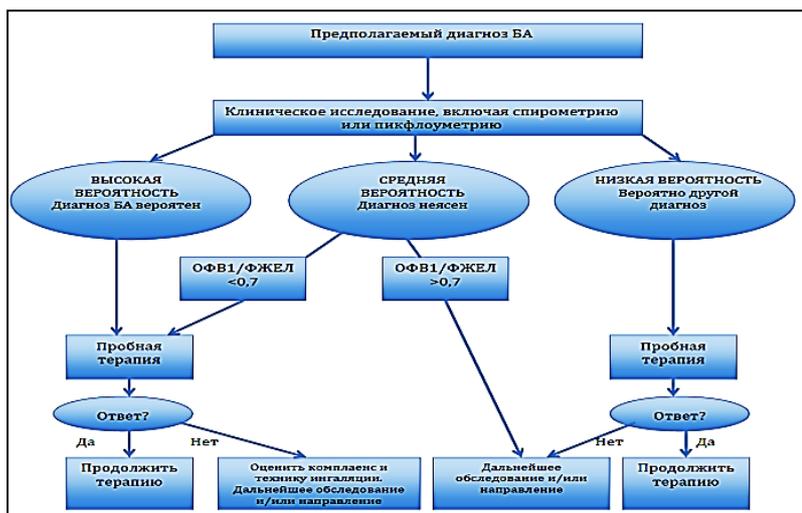


Рис. 2. Алгоритм обследования при подозрении на БА

Таблица 2

Уровни контроля над БА (GINA, 2011)

А. Оценка текущего клинического контроля (предпочтительно в течение 4 нед.)			
Характеристики	Контролируемая БА (всё нижеперечисленное)	Частично контролируемая БА (любое проявление)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	Наличие трёх или более признаков частично контролируемой БА***
Ограничения активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы (пробуждения)	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствуют (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	
Функция лёгких (ПСВ или ОФВ1)***	Нормальная	< 80% от должного значение или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	
Б. Оценка будущего риска (риск обострений, нестабильности, быстрого снижения функции лёгких, побочные эффекты)			
Признаки, ассоциируемые с неблагоприятными будущими осложнениями, включают: плохой клинический контроль над БА, частые обострения в течение последнего года*, любая госпитализация в отделение неотложной помощи по поводу БА, низкий ОФВ1*, воздействие табачного дыма, высокие дозы лекарственных препаратов			

* При любом обострении необходимо рассмотрение поддерживающей терапии с целью оценки ее адекватности.

** По определению, неделя с обострением – это неделя неконтролируемой БА.

*** Без применения бронхолитика исследование функции легких не является надежным методом исследования у детей 5 лет и младше (ПСВ – пиковая скорость выдоха, ОФВ1 – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду).

Таблица 3

Изменения функции внешнего дыхания у беременных Санкт-Петербурга (2011 г.)

Показатель	Изменения, %	Показатель	Изменения, %
ООЛ	12,6	МОС50	32,2
ОФВ1	37,3	Raw	45,6
ОФВ1/ЖЕЛ	28,4	Sgaw	48,3

Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с; Raw – бронхиальное сопротивление; ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких; Sgaw – удельная проводимость бронхов; МОС – максимальная объемная скорость выдоха;

Как показывает ряд исследований, большой проблемой в диагностике и мониторинге БА у беременных является недооценка изменений функции внешнего дыхания, когда они неправомерно трактуются как физиологические (табл. 3).

Кроме того, по данным О. В. Лавровой, 45,6 % беременных с БА при нормальных величинах ОФВ1 имели все признаки объективного обострения заболевания. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что ОФВ1 не является объективным отражением степени выраженности обструкции у беременных, страдающих БА. Значительно более информативными показателями у этой категории являются МОС50 и ОФВ1/ЖЕЛ. Кроме того, тот факт, что более чем у трети больных с нормальными результатами спирометрического обследования имеется повышение бронхиального сопротивления и снижение бронхиальной проходимости разной степени, делает безусловной значимость общей плевизмографии в диагностике ранних проявлений бронхиальной обструкции.

Беременность у женщины, страдающей БА, требует ответа на несколько вопросов.

I. Оказывает ли влияние беременность на течение БА?

Несмотря на то, что традиционно считалось, что при беременности существует одинаковая вероятность улучшения течения заболевания, ухудшения или отсутствия изменений в течении заболевания, данные последних лет свидетельствуют, что ухудшается течение астмы во время беременности почти у 50 % женщин.

Улучшение во время беременности может быть вызвано прогестероном или другими гормонами, индуцирующими уменьшение сократительной способности гладких мышц дыхательной системы, увеличением свободного кортизола, а также продолжительным действием стероидов.

Ухудшение связывают с дополнительным стрессом, гастроэзофагеальным рефлюксом, отменой или уменьшением необходимой медикаментозной терапии из-за опасений (своих или своих медицинских советников) безопасности лечения. С повышением эстрогенов связывают гиперемию и отек слизистой, гиперсекрецию слизи в верхних отделах дыхательных путей.

Более половины всех обострений начинается в первом триместре, несколько менее – во втором и только 5–7 % всех случаев обострений приходится на 3 триместр. Это позволяет сделать вывод о том, что причиной

обострения БА во время беременности является не сдавление дыхательных путей высоко стоящей диафрагмой, а в первую очередь гормональная и иммунологическая перестройка.

Имеются данные о том, что тяжесть обострений коррелирует с тяжестью астмы, хотя данную зависимость нельзя считать абсолютной.

II. Оказывает ли влияние БА на течение беременности (в том числе имеются ли для матери и ребенка какие-либо последствия гипоксии или других последствий плохо контролируемой астмы?)

Беременность у женщин, страдающих БА, не только может изменять течение заболевания, но и сопряжена с риском осложненного течения беременности и родов.

К осложнениям со стороны матери относятся:

1. *Преэклампсия (ПЭ) (в настоящее время в понятие ПЭ включаются также ранее существовавшие понятия как «гестоз», «токсикоз» и т. д.).* К настоящему времени показано, что БА у беременной женщины ассоциируется с возрастанием риска ПЭ не менее, чем 1,5 раза. При этом одним из факторов риска развития является генетически обусловленный исходно высокий уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) (рис. 3).

Кроме того, у таких женщин находят в крови повышенный уровень других провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6), эндотелина-1, фактора активации тромбоцитов, фактора Виллебранда, продуктов перекисного окисления липидов, общего IgE, снижение уровня простаглицина. Обнаружение в высоких концентрациях IL-1 α можно рассматривать как маркер повреждения клеток и в первую очередь эндотелиоцитов, что также доказывает теорию сосудистых повреждений при ПЭ. Дисбаланс сосудистой регуляции в итоге приводит к активации эндотелия, на которую наслаиваются сложные иммунные сдвиги в организме беременной женщины, страдающей БА, что и приводит в итоге к увеличению частоты развития ПЭ.

У беременных с БА в конце второй половины гестации наблюдается рост содержания в периферической крови растворимых молекул адгезии sVCAM-1 и sICAM-1, что может рассматриваться, с одной стороны, как признак нарушения функционального состояния эндотелиальных клеток, а с другой – в качестве маркера аллергического воспаления. В качестве ключевых факторов, ответственных за активацию эндотелиальных клеток, могут выступать провоспалительные цитокины (ФНО- α , гамма-интерферон) и IL-4.

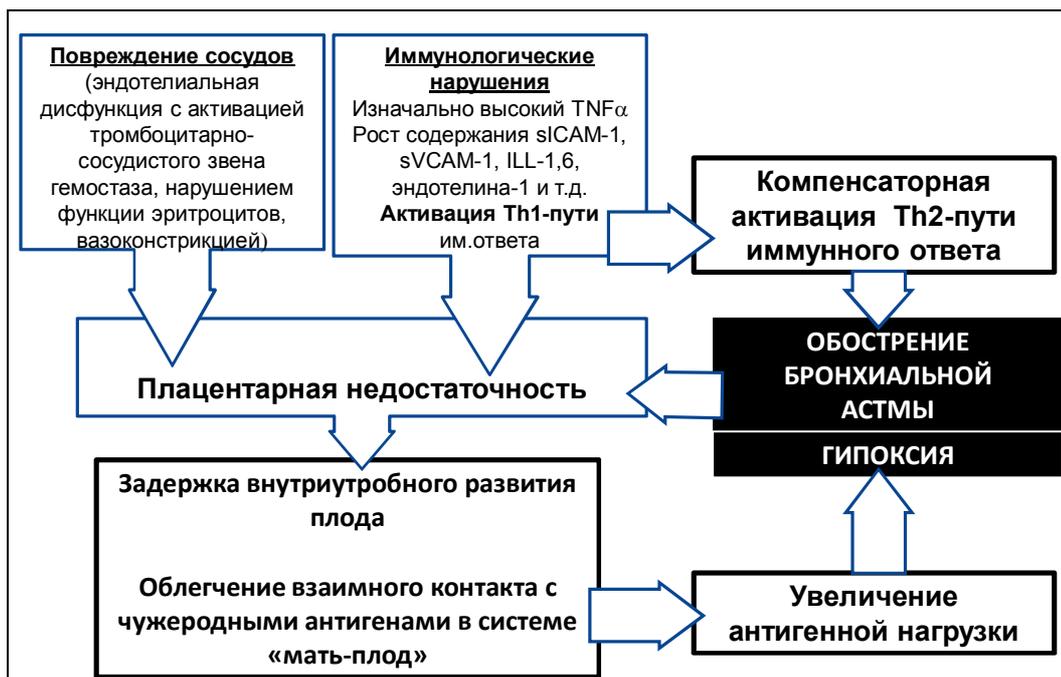


Рис. 3. Взаимосвязь обострения бронхиальной астмы и преэклампсии

Усиление синтеза гамма-интерферона (в том числе под действием инфекционного стимула или при фето-плацентарной недостаточности) ведет, с одной стороны, к активации цитотоксических реакций и угрозе прерывания беременности, а с другой стороны, влечет за собой компенсаторную активацию Th2-клеток с соответственно усиленной продукцией IL4 и IL-5, являющимися ключевыми Th2-зависимыми цитокинами аллергического воспаления.

Изменения на различных уровнях, связанные с эндотелиальной дисфункцией, в большинстве случаев ведут к плацентарной недостаточности. В основе данного синдрома лежат патологические изменения в фето- или маточно-плацентарном комплексах с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Это ведет к нарушению транспортной, трофической, эндокринной, антиоксидантной функций плаценты, которые являются одним из пусковых механизмов в развитии нарушений фетоплацентарного кровообращения.

В свою очередь, последствия неконтролируемого течения БА также приводят к ухудшению течения беременности. Так, неконтролируемая астма ассоциируется с двукратным ростом частоты ПЭ как за счет описанных механизмов, так и вследствие эозинофильной инфильтрации плаценты при неконтролируемом течении астмы.

2. *Преждевременные и осложненные роды, увеличение частоты самопроизвольных аборт.*

В условиях гипоксии в матке запускается специфический механизм, приводящий к гиперреактивности гладкой мускулатуры и прерыванию беременности (или преждевременным родам). Мета-анализ перинатальных исходов у женщин с БА, V. E. Murphy (2011), показал достоверное увеличение риска преждевременных родов у женщин с неконтролируемым течением БА [RR 1,50 (95 % CI 1,28–1,75)] при его достоверном снижении активной терапии заболевания [RR 0,71 (95 % CI 0,58–0,89)]. По данным M. B. Bracken (2003), фармакотерапия БА ассоциируется с увеличением частоты преждевременных родов только при приеме таблетированных ГКС (на 2,22 недели) и монотерапии теофиллином (на 1,11 недели).

3. *Кесарево сечение.*

4. *Кровотечения во время беременности.*

5. *Материнская смертность.*

Со стороны плода наиболее частыми являются следующие осложнения.

1. *Увеличенный риск перинатальной смертности.* В когортном исследовании M. C. Breton (2010), включавшем 13100 женщин, страдающих БА, и 28042 женщины без БА, наличие заболевания ассоциировалось с увеличением перинатальной смертности на 34 %.

2. *Гипотрофия плода, маловесность.* Одной из основных причин отказа от приема

ингаляционных ГКС при астме является боязнь риска гипотрофии плода. Мета-анализ перинатальных исходов у женщин БА (V. E. Murphy, 2011) показал возрастание на 24 % частоты случаев незрелости плода по отношению к сроку гестации >10 % при отсутствии адекватной терапии заболевания; относительный риск рождения плода с весом >4 кг при неконтролируемой астме был также достоверно ниже [RR 0,84 (0,74–0,96)], а риск рождения ребенка с весом <2500 г – выше [RR 1,50 (95 % CI 1,28–1,75)].

Кроме того, было показано, что одной из функций плаценты является метаболизм эндогенных кортикостероидов с помощью плацентарной 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы, количество и активность которого при гипоксии снижается. Это ведет к тому, что эндогенные ГКС достигают плода и могут замедлять его развитие. При нормальном функционировании плаценты фермент полностью утилизирует как эндогенные, так и экзогенные ГКС, не приводя к нарушению развития плода. Таким образом, исследование V. E. Murphy (2011), объясняет парадокс, заключающийся в том, что женщины, не получающие ИГКС, имеют более высокий риск гипотрофии плода, обусловленный их воздействием.

3. *Повышение частоты врожденных отклонений у детей* женщин, больных астмой. По данным L. Blais (2008), с увеличением частоты врожденной патологии сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем ассоциируются обострение БА, прием таблетированных ГКС, доза беклометзона пропионата >1000 мкг и обращение за медицинской помощью по причинам, обусловленным БА, в первом триместре.

4. *Неонатальная гипоксия.* При контролируемом течении БА у будущей матери относительный риск неонатальной гипоксии отсутствует.

5. *Внутриутробное инфицирование плода.*

6. *Увеличение рождения детей, страдающих неврологическими расстройствами.*

III. Имеются ли особенности в тактике лечения БА и ведения беременности и родов у женщины, страдающей БА (в том числе существует ли возможность использования противоастматических лекарственных средств во время беременности?)

Цели лечения астмы у беременных женщин не отличаются от таковых у небеременных, но включают наряду с необходимостью достижения контроля над заболеванием также избежание побочных эффектов лекарственных препаратов.

Элиминационные мероприятия в отношении триггеров проводятся по общим принципам.

Несмотря на то, что некоторые документы допускают продолжение *аллерген-специфической иммунотерапии*, если беременность наступила на ее фоне, «Федеральными клиническими рекомендациями по проведению АСИТ» (2013) данный метод лечения запрещен для беременных из-за существующего риска системных реакций и угрозы прерывания беременности при их лечении. В частности, неселективные β-агонисты (эпинефрин, адреналин) противопоказаны в течение всего периода беременности. Некоторые исследования показали связь между применением адреналина в I триместре беременности и возникновением пороков развития у плода (в частности, паховой грыжи у детей); его применение оправдано лишь в экстренных случаях (анафилактический шок) (рис. 4).

Существенную проблему представляет неоправданный отказ от использования адекватной *фармакотерапии* БА при беременности. Вместе с тем в отчете рабочей группы НАЕPP-2004 закреплено, что «отсутствие адекватного контроля БА представляет больший риск для плода, чем применение любых препаратов для лечения этого заболевания. Правильный контроль заболевания должен обеспечить женщине, страдающей БА, возможность нормального вынашивания ребенка с минимальным риском для плода или вовсе без этого риска».

Согласно классификации «Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США» (FDA), лекарственных средств с уровнем безопасности категории А (контролируемые исследования не выявили риск для плода) для лечения астмы беременных не существует ввиду отсутствия по этическим соображениям каких-либо исследований с данной группой пациентов. В связи с этим создание новых препаратов для контроля БА в период беременности, их апробация и определение безопасности затруднено, поэтому стандарты терапии во всем мире предполагают использование препаратов с уровнем доказательности В (в опытах на животных при применении высоких/токсических доз у препарата было зарегистрировано повреждающее действие на организм плода, однако в клинической практике у человека подобные случаи никогда не отмечались), опираясь на многолетнее наблюдение за течением беременности при использовании уже давно используемых лекарственных средств.

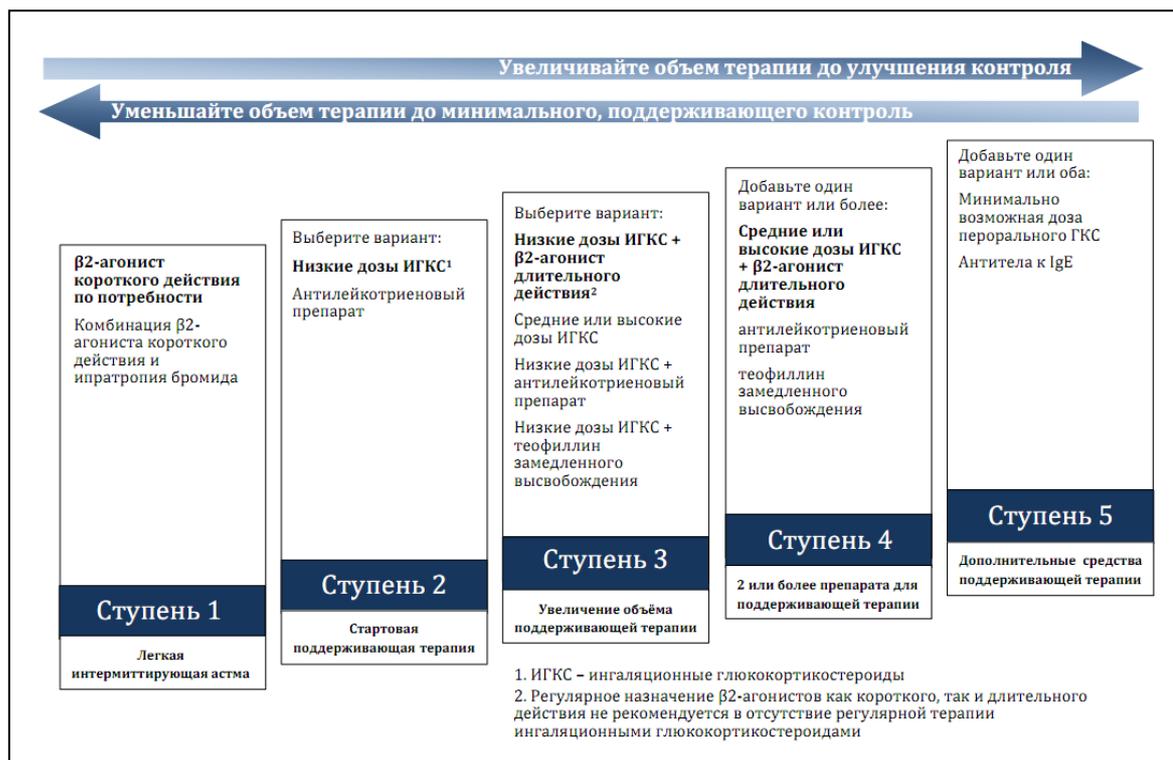


Рис. 4. Ступенчатая терапия БА у взрослых

Применение лекарственных средств группы С (токсическое действие зафиксировано и у животных и у человека) возможно, когда отсутствует возможность использования препаратов группы В, а ожидаемый эффект превосходит негативные последствия для матери и плода.

В табл. 4 приведены группы препаратов и входящие в них лекарственные средства, рекомендованные для лечения БА и купирования приступов бронхоспазмов во время беременности, с учетом рекомендаций FDA по состоянию на 2013 г.

Таблица 4

Категории противоастматических препаратов при беременности по критериям FDA

Лекарственные препараты	Категория	Лекарственные препараты	Категория
<i>Ингаляционные кортикостероиды</i>	В С С С С	<i>β2-агонисты</i>	С С С В С С
• Будесонид		• Альбутерол	
• Беклометазон		• Левалбутерол	
• Флутиказона пропионат		• Салметерол	
• Триамсинолон		• Формотерол	
		• Ипратропиум	
		• Сальбутамол	
		• Тербуталин	
<i>Антагонисты лейкотриеновых рецепторов</i>	В В С	<i>Кромоны</i>	В В
• Зафирлукаст		• Кромолин-натрий	
• Монтелукаст		• Недокромил	
• Зилеутон			
<i>Метилксантины</i>	С	<i>Системные кортикостероиды</i>	В В С
• Теофиллин		• Преднизолон	
<i>Анти-IgE-антитела</i>	В	• Метилпреднизолон	
• Омализумаб		• Дексаметазон	

Ингаляционные кортикостероиды (иГКС)

В результате 8 исследований проведенных NAEPP working group on Asthma and Pregnancy в 2003 г. с участием 16900 беременных с БА (6113 из них принимали иГКС) исследователи пришли к заключению, что препараты данной группы снижают риск обострения БА, увеличивая функциональность легких, что приводит к повышению объема форсированного выдоха у беременных. Каких-либо нарушений развития плода в период беременности выявлено не было. В качестве нежелательных явлений отмечены кашель, дисфония, кандидозный стоматит, локальные реакции при использовании спейсера.

Наиболее предпочтительным иГКС, безопасность которого у беременных при БА признают исследователи во всем мире, является препарат будесонид. Это единственный препарат группы иГКС, которому FDA присвоило

категорию риска для беременных В. На сегодняшний день имеются данные, включающие тысячи наблюдений за беременными, получавшими будесонид, свидетельствующие о безопасности этого препарата для матери и плода. Препарат не влияет на течение беременности, а частота рождения детей с пороками развития у матерей, принимавших будесонид не выше, чем в целом в популяции.

Исторически первым и до настоящего времени достаточно часто назначаемым беременным иГКС является беклометазон. Несмотря на то, что он относится к категории С, когортные исследования L. Blais (2008), проведенные в период с 1990 по 2002 гг. с участием 13280 беременных женщин, позволили определить риск возникновения пороков у плода только при дозировках, превышающих 1000 мг/сут. (табл. 5).

Таблица 5

Дозы иГКС в 1-м триместре беременности и риск врожденных уродств

Доза иГКС в 1-м триместре	N	Всего пороков, %	Больших пороков, %
0	8734	9,6	5,9
0-1000	4392	9,0	5,7
>1000	154	14,3	9,7

Причиной отнесения к группе С флутиказона пропионата является отсутствие достаточного количества исследований. По этой же причине другие препараты (мометазон, циклесонид) в настоящее время не рассматриваются в качестве препаратов, используемых для лечения астмы во время беременности.

β₂-агонисты длительного действия

В целом, использование препаратов данной группы, относящихся к категории С, во время беременности не вызывает значимых неблагоприятных последствий для плода. Фармакокинетика и токсичность сальметерола и формотерола аналогична β₂-агонистам короткого действия, за исключением их более длительного нахождения в легких.

В работе L. V. Wilton, et al. (2002), анализ течения беременности и родов у женщин, использовавших формотерол, показал отсутствие различий в исходах беременности с группой, получавших короткодействующие β₂-агонисты.

Кроме того β₂-агонисты длительного действия могут быть рассмотрены в качестве

компонента комбинированной терапии у тех пациенток, у которых астма не контролируется средними дозами ингаляционных кортикостероидов.

Данные категории В для комбинаций иГКС и длительно действующих β₂-агонистов в имеющихся на сегодняшний день рекомендациях отсутствуют, однако в исследовании О. В. Лавровой (2011) показано, что контролируемое течение БА у беременных с использованием комбинации «будесонид + формотерол» не ассоциируется с риском перинатальных исходов.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Наиболее предпочтительными препаратами этой группы являются: зафирлукаст и монтелукаст, относящиеся к группе В по критериям FDA. Проводимые исследования на животных подтвердили безопасность применения данных препаратов. Считается возможным и целесообразным использование антагонистов лейкотриеновых рецепторов при эффективности применения до родов. Ингибитор 5'-липоксигеназы zileuton не рекомендован к применению ввиду недостаточного количества данных.

Кромоны

Несмотря на то, что производные кромоглициевой кислоты (категория В) GINA в настоящее время не рекомендованы для лечения БА у взрослых как малоэффективные, в условиях реальной клинической практики они остаются востребованными. Вместе с тем эффективность препаратов данной группы, продемонстрированная только для легкой персистирующей астмы и бронхоспазма, вызванном физической нагрузкой, не превосходит таковой для низких доз ИГКС.

Метилксантины

Теofilлин (категория С) наиболее часто используемый препарат данной группы применяемый для контроля БА. В работе А. L. Cadavid (2011) сообщается о 7 экспериментальных исследованиях на животных, которые позволили говорить о безопасности теofilлина. Позже еще 6 ретроспективных исследований с участием 57163 беременных женщин, из которых 3616 имели заболевание БА и 660 из них принимали теofilлин, не выявили связи между приемом препарата в рекомендуемых дозах в период беременности с развитием патологии плода, материнской преэклампсией, преждевременными родами, низким весом новорожденных.

Теofilлин не рекомендован для купирования приступов бронхоспазмов, но в ряде случаев может рассматриваться в качестве компонента комбинированной терапии БА, хотя и не является предпочтительным вариантом.

Антихолинергические средства

Среди препаратов данной группы при БА используется лишь ипратропиум бромид. По данным А. L. Cadavid (2011), эффективность данного препарата уступает действию бета-агонистов, но несмотря на это ипратропиум бромид в исследованиях на животных показал свою безопасность в отношении влияния на развитие плода и поэтому может быть использован в качестве дополнительной терапии при обострении БА.

Данных об эффективности и безопасности тиотропия бромида при астме у беременных отсутствуют.

Системные кортикостероиды

Исследования на животных показали, что системные ГКС в стандартных дозах способны приводить к уменьшению роста плода.

Наиболее безопасными считаются преднизолон и метилпреднизолон. Они безопасны в дозах менее 25 мг, поскольку полностью метаболизируются в плаценте; транспорт дексаметазона через плаценту не изучался.

Доказанными возможными нежелательными эффектами после применения данных препаратов являются преэклампсия и снижение веса плода при приеме в 1-м триместре.

При отсутствии контроля БА даже с использованием высоких доз ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия, добавление к терапии системных кортикостероидов может быть оправданным. В любом случае необходимо использовать минимально возможные дозы и прекратить прием ГКС при стабилизации состояния пациента и достижения контроля симптомов БА.

β_2 -агонисты короткого действия

Проведенные 5 клинических и 1 экспериментальное исследование в период с 1993–2004 гг. среди 6667 женщин (1929 страдали БА, 1599 принимали β_2 -агонисты) показали безопасность применения данной группы препаратов. Эти исследования не обнаружили связи между использованием β_2 -агонистов у беременных женщин и повышенный риск врожденных пороков развития или других неблагоприятных исходов беременности.

Наиболее изученным с точки зрения безопасности, а потому и наиболее предпочтительным препаратом является сальбутамол. Из нежелательных эффектов в некоторых случаях зарегистрирована тахикардия у плода и матери, кратковременный тремор и гипогликемия.

Применение β_2 -агонистов короткого действия чаще двух раз в неделю является индикатором для пересмотра объема базисной терапии.

Анти-IgE-антитела

Омализумаб относится к категории препаратов группы В по критериям FDA. Полученные в эксперименте данные свидетельствуют о том, что препарат в дозе 75 мг/кг (12-кратное превышение разрешенной дозы) не ассоциируется с токсическим, эмбриотоксическим и тератогенным эффектами.

Антигистаминные препараты

Несмотря на то, что антигистаминные препараты не являются средством лечения БА, высокая частота коморбидной аллергопатологии может потребовать их назначения. В настоящее время к категории В по критериям FDA отнесены лоратадин и цетиризин, данные о каких-либо тератогенных эффектах для которых к настоящему моменту не получены, несмотря на достаточный период наблюдения и широкую потребность в препаратах.

IV. Имеются ли особенности в тактике ведения родов при БА?

– Во время родов необходимо продолжить базисной терапии БА в прежнем режиме.

– Контроль за состоянием плода во время родов осуществляется постоянно, у роженицы оценивают ОФВ1 или ПСВ каждые 12 ч (при обострении БА – в динамике).

– При предшествующем получении системных ГКС в дозе >7,5 мг преднизолона в течение >2 недель перед родами беременная переводится на гидрокортизон 100 мг каждые 6–8 часов в течение родов и 24 ч после рождения ребенка.

– Вопрос о необходимости кесарева сечения определяется акушерскими показаниями.

– Особенности **анестезии** (если необходима; адекватная анальгезия уменьшает вероятность бронхоспазма):

при необходимости абдоминального родоразрешения предпочтительна перидуральная анестезия;

при необходимости общей анестезии не используется тиопентал (гистаминолибераторное действие) и морфин (угнетение дыхательного центра);

в процессе предоперационной подготовке вводится атропин (бронхорасширяющее действие);

перед интубацией трахеи показана ингаляция сальбутамола;

для вводного наркоза рекомендуется кетамин, в качестве базисного – фторотан, из миорелаксантов – ардуан или суксаметоний.

– При необходимости **стимуляции родовой деятельности** следует использовать окситоцин и избегать назначения препаратов протагландинов.

– В послеродовом периоде обязательен **мониторинг функции внешнего дыхания**.

Таким образом, неконтролируемое течение БА у беременной женщины сопряжено с высоким риском осложнений как со стороны матери, так и плода. Обеспечение контроля с помощью любых фармакотерапевтических средств является наиболее безопасным вариантом ведения данной категории больных, при этом предпочтительными для использования являются препараты, отнесенные к категории В по критериям FDA. При невозможности их назначения допустимо назначение препаратов группы С, если предполагаемый риск выше риска потенциальных осложнений. В родовом и послеродовом периодах следует исходить из возможности обострения астмы и соответствующим образом корректировать тактику ведения и фармакотерапию больной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA – The Global Initiative for Asthma). – 2011. – Режим доступа: <http://www.ginasthma.org/>
2. Лаврова О. В., Федосеева Г. Б., Трофимова В. И. и др. // Многоликая астма, диагностика, лечение и профилактика. – СПб.: Нормедиздат, 2011. – С. 344.
3. Растопина Н. А. Бронхиальная астма при беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М.: Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – 2004. – С. 46.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. – М., 2013. – С. 14.
5. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. – М., 2013. – С. 44.
6. Blais L., Forget A. // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2008. – Vol. 121. – P. 1379–1384.
7. Bracken M. B., Triche E. W., Belanger K., et al. // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 102(4). – P. 739–752.
8. Breton M. C., et al. // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2010. – Vol. 105(3). – P. 211–218.
9. Cadavid A. P., Bannenberg G. I., Arck P. C., et al. // Curr. Pharmacol. Biotechnol. – 2011. – № 12.
10. Chen W., et al. // Allergy. – 2008. – Vol. 63(11). – P. 418–445.
11. Global Advanced research Journal of Medicine and Medical Sciences (GARJMMC) // Special Anniversary Review Issue. – 2012. – Vol. 1(11). – P. 292–303.
12. Kallen B., Finnstrom O., Nygren K.-G., et al. // Pediatr Immunol. – 2013. – Vol. 24. – P. 28–32.
13. Lim A., Stewart K., Konig K., et al. // Ann Pharmacother. – 2011. – Vol. 45. – P. 931–976.
14. Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacologic Treatment–2004 Update // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115. – P. 34–46.
15. Murphy V. E., Clifton V. L., Gibson P. G. // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 209.
16. Murphy V. E., Gibson P. G., Smith R., et al. // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 25(4). – P. 731–750.
17. Murphy V. E., Namazy H., Schatz M., et al. // BJOG. – 2011. – P. 1314–1323.
18. Rani R. V., Suzanne S. // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. – 2012. – Vol. 43, Issue 1–2. – P. 45–56.
19. Vatti R. R., Teuber S. S. // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2012. – Vol. 43(1–2). – P. 45–56.