

Красновский А.Л., Лошкарева Е.О.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У БЕРЕМЕННЫХ: ВЗГЛЯД ИНТЕРНИСТА

Кафедра внутренних болезней ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова", 117991, г. Москва

Для корреспонденции: Красновский Александр Леонидович, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней медико-биологического факультета. E-mail: alexkras758@yandex.ru

♦ **Бронхиальной астмой страдают 4—12% беременных. Плохой контроль над заболеванием во время беременности чреват развитием серьезных осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода. В обзоре представлены современные рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы у беременных и кормящих женщин.**

Ключевые слова: бронхиальная астма; беременность; лактация.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21 (3): 44—51.

Krasnovskiiy A.L., Loshkareva E.O.

THE BRONCHIAL ASTHMA IN PREGNANT WOMEN: VIEW OF INTERNIST

The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

♦ **About 4-12% of pregnant women suffer from bronchial asthma. The poor control of disease during pregnancy is fraught with development of serious complications both on mother and fetus part. The review presents actual recommendations concerning diagnostic and treatment of bronchial asthma in pregnant and nursing women.**

Keywords: bronchial asthma; pregnancy; lactation.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21 (3): 44—51. (In Russ.)

For correspondence: Aleksandr Krasnovskiy, MD, PhD. E-mail: alexkras758@yandex.ru

Бронхиальной астмой (БА) страдают 4—12% беременных женщин [1]. Течение беременности у больных БА сопряжено с повышенным риском развития таких осложнений, как преэклампсия [2] (увеличение риска на 54%), преждевременные роды [3] или спонтанный аборт [4], низкая масса тела при рождении [5] или развитие маловесного к сроку гестации плода [6] (увеличение риска на 22%), увеличение перинатальной смертности, а также заболеваемости новорожденных, в том числе частоты аномалий развития [7].

К непосредственным причинам осложненного течения беременности у больных БА относят изменения функции внешнего дыхания (ФВД), ведущие к гипоксии, иммунные и метаболические расстройства, патологию гемостаза. Изменения ФВД — главная причина гипоксии. Они напрямую связаны с тяжестью БА и качеством проводимого в период беременности лечения. Иммунные нарушения способствуют развитию аутоиммунных процессов (например антифосфолипидного синдрома — АФС), снижению противовирусной и противомикробной защиты. Перечисленные особенности — главные причины часто встречаемой внутриутробной инфекции у страдающих БА беременных. В период беременности аутоиммунные процессы, в частности АФС, могут вызывать поражения сосудистого русла плаценты иммунными комплексами. В результате возникает плацентарная недостаточность и задержка развития плода. Гипоксия и поражение сосудистой стенки вызывают расстройство гемостатического гомеостаза (развитие хронического ДВС-синдрома) и нарушение микроциркуляции в плаценте. Еще одна важная причина формирования плацентарной недостаточности у женщин с БА — метаболические нарушения. Исследования показали, что у больных БА усилено перекисное окисление липидов, снижена антиокислительная активность крови и уменьшена активность внутриклеточных ферментов [8].

В метаанализе, выполненном V. Murphy и соавт. [9], показано, что активное лечение БА приводит к снижению частоты преждевременных родов. Наличие БА повышает вероятность рождения ребенка с низкой массой тела на 46%, причем обострения БА во время беременности увеличивают риск в 3 раза. Необходимость применения системных глюкокортикостероидов для купирования тяжелых обострений также увеличивает этот риск и частоту преждевременных родов. Таким образом, лечение, направленное на предотвращение обострений астмы, способно уменьшить частоту осложнений беременности.

V. Cossette и соавт. [10] показали, что применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) не приводит к увеличению частоты осложнений беременности. В то же время отмечалась тенденция к такому повышению у больных, принимавших ИГКС в дозе более 125 мкг/сут (по флутиказону). Однако потребность в более высокой дозе связана с более тяжелым течением астмы, поэтому, возможно, именно тяжесть заболевания, а не лекарственные препараты, обуславливает большую частоту осложнений беременности.

Рекомендации по лечению БА во время беременности в целом не отличаются от общих рекомендаций по ведению больных БА. Однако беременные женщины часто прекращают прием лекарств. Низкая приверженность лечению и вирусные инфекции — главные триггеры обострений БА у беременных. Частота простудных заболеваний во время беременности выше у женщин, страдающих БА (71% против 46% при отсутствии астмы) [11]. Частично это объясняется сниженной продукцией интерферона в ответ на вирусную инфекцию [12, 13]. В трети случаев подтвержденные с помощью ПЦР ОРВИ приводили к обострению астмы, а еще в трети случаев — к ухудшению контроля над заболеванием.

По результатам исследования С. Vasilakis-Scaramozza и соавт. [14], применение коротко- и длительнодействующих β_2 -агонистов (КДБА и ДДБА), ИГКС и системных глюкокортикостероидов не приводит к достоверному увеличению частоты врожденных пороков развития. В группе беременных, получавших ДДБА и системные глюкокортикостероиды, отмечалась только тенденция к увеличению частоты рождения детей с заячьей губой и волчьей пастью, однако эти изменения не достигали статистической значимости, возможно, ввиду малого объема выборки. В то же время показано, что применение противоастматических препаратов до 4-го месяца гестации может сопровождаться увеличением частоты развития врожденных пороков развития (бронходилататоры повышают риск атрезии пищевода, кортикостероиды — атрезии ануса, а комбинация бронходилататоров и кортикостероидов повышает риск формирования омфалоцеле) [15]. Необходимо проведение крупных исследований для того, чтобы можно было сделать окончательные выводы.

В когортном исследовании M. Tegethoff и соавт. [16, 17] оценивали риск развития 17 заболеваний у детей от матерей, страдавших БА и принимавших ИГКС. Отмечалась ассоциация при-

ема ИГКС только с развитием эндокринных заболеваний, метаболических расстройств и нарушений нутритивного статуса. Наличие у матери БА ассоциировалось с повышенным риском развития инфекционных и паразитарных заболеваний, патологии кожи, нервной системы, глаз и легких у новорожденного.

Имеющиеся на сегодня данные позволяют сформулировать общее правило: во время беременности польза от хорошего контроля над БА несомненно превышает риск рекомендованной лекарственной терапии.

Во время беременности происходят физиологические изменения кардиореспираторной системы, которые нужно учитывать при интерпретации результатов обследования таких больных. На 20% возрастает потребность в кислороде, на 15% увеличивается основной обмен. Эти потребности обеспечиваются увеличением на 30—50% дыхательного и минутного объема, при этом частота дыхания и основные скоростные показатели пневмотахограммы остаются неизменными. Также как в общей популяции больных бронхиальной астмой, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и пиковая скорость выдоха (ПСВ) должны использоваться во время беременности для контроля за течением и эффективностью лечения заболевания. Тахипноэ более 20 в покое, а также снижение скоростных показателей во время беременности следует рассматривать в качестве патологии. В то же время уменьшается функциональный остаточный объем, в том числе за счет поджатия диафрагмы (на 4—5 см) увеличенной маткой. Таким образом, уменьшаются компенсаторные возможности дыхательной системы, поэтому десатурация крови при патологии дыхательной системы во время беременности развивается быстрее. Вследствие гипервентиляции (увеличенный минутный объем) развиваются относительная гипокания и респираторный алкалоз, который компенсируется метаболическим ацидозом. Типичные результаты исследования газов артериальной крови и кислотно-основного состояния на ранних сроках беременности: рН 7,40—7,45, рСО₂ 28—32 мм рт. ст., и рО₂ 106—110 мм рт. ст. (норма для небеременных: рН 7,35—7,45, рСО₂ 36—39,4 мм рт. ст., и рО₂ 91—95 мм рт. ст.). Нормальное для небеременной женщины рСаО₂ во время беременности свидетельствует о гиперкапнии. Низкое содержание СО₂ необходимо для поддержания кислотно-основного равновесия плода, повышение СО₂ в артериальной крови матери ведет к ацидозу плода. В процессе газообмена между кровью матери и плодной частью плаценты происходит значительное падение парциального напряжения кислорода, у плода рО₂ составляет лишь 1/3—1/4 этого показателя в крови матери, поэтому снижение рО₂ в артериальной крови матери ниже 95 мм рт. ст. приводит к задержке развития плода и низкой массе тела при рождении [18—20].

Изменения при беременности со стороны сердечно-сосудистой системы состоят в снижении общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), артериального давления (АД), увеличении сердечного выброса и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Снижение ОПСС связывают с вазодилатирующим эффектом прогестерона, остальные изменения являются следствием уменьшения ОПСС со снижением АД и развивающейся компенсаторной реакцией на это (повышение сердечного выброса и ЧСС). Пика указанные изменения достигают к 24-й неделе гестации, возвращение к исходным значениям происходит после родов. С течением беременности увеличивается объем циркулирующей крови (ОЦК), в основном за счет плазменного компонента, что обуславливает снижение гематокрита и развитие "физиологической анемии беременных". К III триместру ОЦК повышается на 40—50% по сравнению с состоянием до беременности [19, 21].

Диагностика БА во время беременности затруднена тем, что одышка встречается у 60—70% беременных и характерна для нормального, физиологического течения беременности. Такую одышку связывают с повышенной чувствительностью к типичной для беременности гипервентиляции, она возникает в I или во II триместре беременности и достигает пика во II триместре, оставаясь относительно стабильной в III. Одышка беременных характеризуется ощущением нехватки воздуха, усиливается в положении сидя и не связана с физической нагрузкой, объективных признаков дыхательной недостаточности или легочного заболевания при этом нет. Появлением таких симптомов, как кашель или свистящее дыхание, указывает на высокую вероятность БА [19].

Критерии постановки диагноза БА во время беременности не отличаются от общепринятых. Типичны жалобы на свистящее дыхание, кашель, чувство стеснения в грудной клетке и нехватку воздуха. БА или atopические заболевания в анамнезе, отягощенная по БА и atopическим заболеваниям наследственность увеличивают вероятность того, что жалобы пациентки

обусловлены ухудшением течения или манифестацией БА. Приступы чаще встречаются в ночное время, важно выявить провоцирующий фактор. При исследовании ФВД для БА в период обострения или при плохом контроле характерно снижение ОФВ₁ и индекса Генслера (отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких, ОФВ₁/ФЖЕЛ) — признаки бронхообструкции, а также прирост ОФВ₁ на 12% и более после ингаляции бронхолитика. Проведение провокационных бронхоконстрикторных тестов во время беременности противопоказано, при необходимости они могут быть выполнены после родов [19, 34].

Важно устранить контакт страдающей БА беременной со значимыми аллергенами. Клиническое подозрение на сенсibilизацию к определенным аллергенам часто оказывается ошибочным [22]. Однако при беременности противопоказано кожное аллергологическое тестирование [23, 24]. В этой ситуации полезным оказывается анализ на специфические IgE к наиболее распространенным аллергенам.

По данным K. Bidad и соавт. [25], из 165 беременных женщин, госпитализированных в связи с жалобами на одышку, БА была диагностирована у 38,8% (причем у 25% из них диагноз БА был установлен впервые во время беременности), у 24,8% диагноз БА поставлен под вопросом (типичная клиническая картина при нормальных показателях ФВД) и у 36,4% одышка расценена как физиологическая.

Дифференциально-диагностический ряд при подозрении на БА во время беременности включает следующие заболевания:

- ♦ физиологическая одышка беременных (вследствие гипервентиляции);
- ♦ тромбоэмболия легочной артерии (беременность — прокоагулянтное состояние, фактор риска венозного тромбоэмболизма, особенно в сочетании с другими факторами риска, например с курением);
- ♦ эмболия околоплодными водами;
- ♦ бронхит или пневмония;
- ♦ постназальный затек вследствие аллергического ринита или синусита;
- ♦ застойная сердечная недостаточность, в том числе при перипартальной кардиомиопатии, отек легких;
- ♦ гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- ♦ дисфункция голосовых связок.

Врач должен заподозрить БА при наличии жалоб на периодически возникающие приступы нехватки воздуха, свистящее дыхание, кашель, которые хотя бы частично уменьшаются самостоятельно или под действием бронхолитиков, когда другие причины исключены. Обратимая бронхообструкция, по результатам исследования ФВД в дополнение к клинической картине БА, надежно подтверждает диагноз. С учетом того что до родов выполнение бронхоконстрикторных тестов противопоказано, беременных с клиническими симптомами БА, но с нормальной ФВД и отрицательной пробой с бронхолитиком следует лечить как страдающих БА. После родов диагноз может быть пересмотрен в соответствии с данными обследования, которое невозможно было провести до родов [19].

Беременность может оказывать разнонаправленное влияние на течение БА. Так, в исследовании N. Hanania и соавт. [26] показано, что риск обострения БА во время беременности выше, чем у небеременных женщин, причем чем тяжелее протекает астма, тем чаще развиваются обострения [27]. По данным S. Kircher и соавт. [28], с наступлением беременности улучшение контроля над симптомами БА, по сообщениям больных, наступало у 33,6% женщин, ухудшение — у 36,3%, течение оставалось неизменным у 26,4%, а 3,7% женщин затруднились с ответом. В исследовании M. Schatz и соавт. [27] страдающих БА беременных разделили на 3 группы по тяжести течения заболевания. Авторы показали, что у 30% больных из группы тяжелого течения со временем переходили в категорию легкого и среднетяжелого течения, а у 23% больных из группы легкого течения со временем наступало ухудшение контроля над заболеванием. Наибольшая частота обострений наблюдалась между 29-й и 36-й неделями беременности. Последний месяц беременности характеризовался более легким течением БА, что связывают с физиологическим повышением уровня свободного кортизола и прогестерона, а также активности гистаминазы [20, 29]. Таким образом, надежно предсказать характер изменений в течении БА при наступлении беременности невозможно. Поэтому страдающие БА женщины в течение всей беременности должны наблюдаться у акушера-гинеколога, а также у терапевта, пульмонолога и аллерголога. Примерно 10% женщин отмечают симптомы БА во время родов, причем обычно они выражены незначительно и легко контролируются. Течение БА при последующих беременностях, как правило, повторяется, а ухудшение симптомов заболевания

Оценка качества контроля над симптомами БА у взрослых и детей старше 6 лет (GINA, 2014)

Симптом астмы	Качество контроля над симптомами БА		
	Хороший	Частичный	Отсутствие контроля
Отмечались ли следующие события в течение последних 4 нед			
Дневные симптомы БА чаще двух раз в неделю			
Ночные пробуждения в связи с появлением симптомов БА	Ни одного из перечисленных событий	1—2 из перечисленных событий	3—4 из перечисленных событий
Необходимость в приеме бронхолитиков для снятия симптомов БА чаще двух раз в неделю			
Ограничение повседневной активности в связи с наличием симптомов БА			

в сравнении с периодом до беременности наблюдается в редких случаях [20].

Пациенткам с БА показано обязательное планирование беременности с предгравидарной подготовкой, заключающейся в обследовании у пульмонолога. Пульмонолог проводит исследование ФВД, оценку состояния больной для определения необходимого объема базисной терапии с целью его максимальной компенсации еще до наступления беременности. Пациенткам с БА следует планировать наступление беременности с учетом возможных сезонных обострений заболевания. Рекомендуется пациенткам с БА отказаться от курения, так как астма у курящих протекает тяжелее, а обострения более выражены и требуют больших доз противовоспалительных препаратов.

Учитывая неблагоприятное действие БА на течение беременности, женщины, страдающие БА, с наступлением беременности должны быть под постоянным контролем пульмонолога и акушера-гинеколога. Задача пульмонолога заключается в оценке контроля течения заболевания, подборе необходимой терапии для достижения контроля над БА. Учитывая высокий риск развития у беременных с БА хронической плацентарной недостаточности, задача акушера-гинеколога состоит в оценке функционального состояния плода и маточно-плацентарного комплекса [20].

Плохо контролируемое течение БА в период, предшествующий беременности, сопряжено с повышенной частотой осложнений во время беременности, поэтому очень важен оптимальный контроль над заболеванием при подготовке к беременности [4]. Основные этапы органогенеза происходят в первые 8 нед гестации. Обычно только с этого времени или даже позже начинается наблюдение за беременной акушером-гинекологом, сами женщины редко обращаются к врачам раньше. Поэтому основная ответственность за обеспечение оптимального контроля над заболеванием часто ложится на врачей первичного звена. Около половины страдающих БА женщин прекращают прием противоастматических препаратов при планировании беременности либо как только узнают, что беременны, опасаясь негативных последствий лекарственной терапии для плода, в том числе благодаря неграмотным рекомендациям врачей. При установлении диагноза БА у женщины детородного возраста в рамках обучения пациентки, врач обязан объяснить ей, что неконтролируемое течение БА значительно опаснее для беременной и плода, чем прием лекарств для поддержания хорошего контроля над заболеванием. Особенно принципиален хороший контроль над симптомами БА у матери в I триместре беременности. Кроме того, необходимо предпринять все усилия для установления и элиминации факторов, способствующих ухудшению течения астмы (пыль, аллергены, парфюмерия с резким запахом, курение и др.). Это позволит снизить до минимума объем необходимой лекарственной терапии и тем самым уменьшить вероятность ее осложнений [30—33].

Как уже говорилось, рекомендации по ведению астмы во время беременности не отличаются от общепринятых при отсутствии беременности. В частности, это касается инструментов для объективной оценки течения астмы: контроль ПСВ и периодическая спирометрия. Применение этих методов позволяет, помимо прочего, отследить появление причин одышки, не связанных с БА. До установления контроля над симптомами БА необходимо осматривать беременную каждую неделю или 1 раз в 2 нед, затем после стабилизации состояния — 1 раз в месяц. На каждом визите рекомендуется объективно оценивать ФВД [19].

Первое УЗИ должно быть проведено не позднее 22-й недели беременности, чтобы в дальнейшем обеспечить точную оценку гестационного возраста для своевременной диагностики задержки развития плода. Повторное УЗИ проводится в сроке 28—32 нед. Оценивается соответствие размеров и массы плода гестационному возрасту, определяется индекс амниотической жидкости. При сроке 30—32 нед проводятся кардиотокография и нестрессовый тест. При хорошо контролируемой БА, нормальных показателях УЗ-фетометрии и индекса амниотической жидкости повторное УЗИ и кардиотокографию проводят по мере необходимости. Постоянный мониторинг состояния плода показан при неконтролируемой БА, а также в случаях, когда состояние плода вызывает беспокойство. При выраженном угнетении жизнедеятельности плода должна быть рассмотрена необходимость досрочного родоразрешения [20].

Цель лечения БА заключается в достижении оптимального контроля над заболеванием: избавления пациентки от симптомов заболевания на фоне минимального, по возможности, объема терапии. Классифицирование БА по тяжести течения (легкая интермиттирующая, легкая персистирующая, средней тяжести и тяжелая) приемлемо только у больных, не получающих лечения. Коррекция терапии осуществляется в зависимости от достижения контроля над симптомами заболевания. Современная клас-

сификация, предложенная в программе GINA (2014), отражена в табл. 1 [34].

Не следует инициировать специфическую иммунотерапию (СИТ) во время беременности. Если к моменту беременности СИТ проводилась и хорошо переносилась, то не следует наращивать дозу аллергена. Очень важно обучение женщин, страдающих БА: они должны четко представлять себе суть заболевания, знать о рисках плохого контроля над астмой для плода, нужно убедиться, что они умеют пользоваться ингаляторами, обучить методам контроля, в том числе пикфлоуметрии, а также составить план самостоятельных мер при появлении симптомов обострения БА (рис. 1). Очень важно избегать контакта с аэроплютантами и известными аллергенами — индукторами обострений у конкретной пациентки, рекомендуется избегать контакта с табачным дымом. При повышенной чувствительности рекомендуют ограничивать употребление пищи, богатой сульфитами, а также прием аспирина и НПВС. Все беременные женщины, страдающие БА, при отсутствии общих противопоказаний должны быть иммунизированы против гриппа и пневмококковой вакциной, так как респираторные инфекции — важнейшие триггеры обострений БА. Вакцинация живыми вакцинами противопоказана [19, 35]. Следует также избегать употребления β -адреноблокаторов. Необходимо адекватно лечить сопутствующие заболевания, которые могут привести к ухудшению контроля над БА (ГЭРБ, аллергический ринит). Больным БА физического усилия за 10 мин до предполагаемой нагрузки рекомендуется ингалировать короткодействующие β_2 -агонисты [19].

На сегодня в соответствии с рекомендациями GINA 2014 в качестве безопасных для плода препаратов рассматриваются ИГКС, β_2 -агонисты, теофиллин и монтелукаст. Не следует применять блокатор синтеза лейкотриенов zileuton (этот препарат не зарегистрирован в России). Более подробная классификация безопасности лекарственных препаратов во время беременности, предложенная FDA, приведена в табл. 2. Класс В означает, что безопасность применения препарата во время беременности доказана в исследованиях на животных либо в исследованиях на животных отмечались нежелательные явления, но в исследованиях с участием человека доказано отсутствие риска. Класс С означает, что в исследованиях на животных отмечались побочные эффекты либо не проводились исследования ни на животных, ни на человеке, но предполагается, что польза от применения препарата превышает риск [19].

В плане медикаментозной терапии сохраняется ступенчатый подход (рис. 2). Дозы препаратов у беременных (низкие, средние, высокие) соответствуют таковым в общей практике лечения БА. Рекомендации по применению различных классов противоастматических препаратов во время беременности можно резюмировать следующим образом [1, 38]:

- Среди короткодействующих ингаляционных β_2 -агонистов предпочтение следует отдавать наиболее изученному у беременных сальбутамолу. Длительнодействующие β_2 -агонисты (препарат выбора — формотерол) назначаются только в комбинации с ИГКС в соответствии с предполагаемой степенью лечения. Необходимо учитывать побочные эффекты препаратов этой группы: тахикардия как у матери, так и у плода, нарушение толерантности к глюкозе, токолитический эффект.
- Ипратропия бромид может применяться во время беремен-

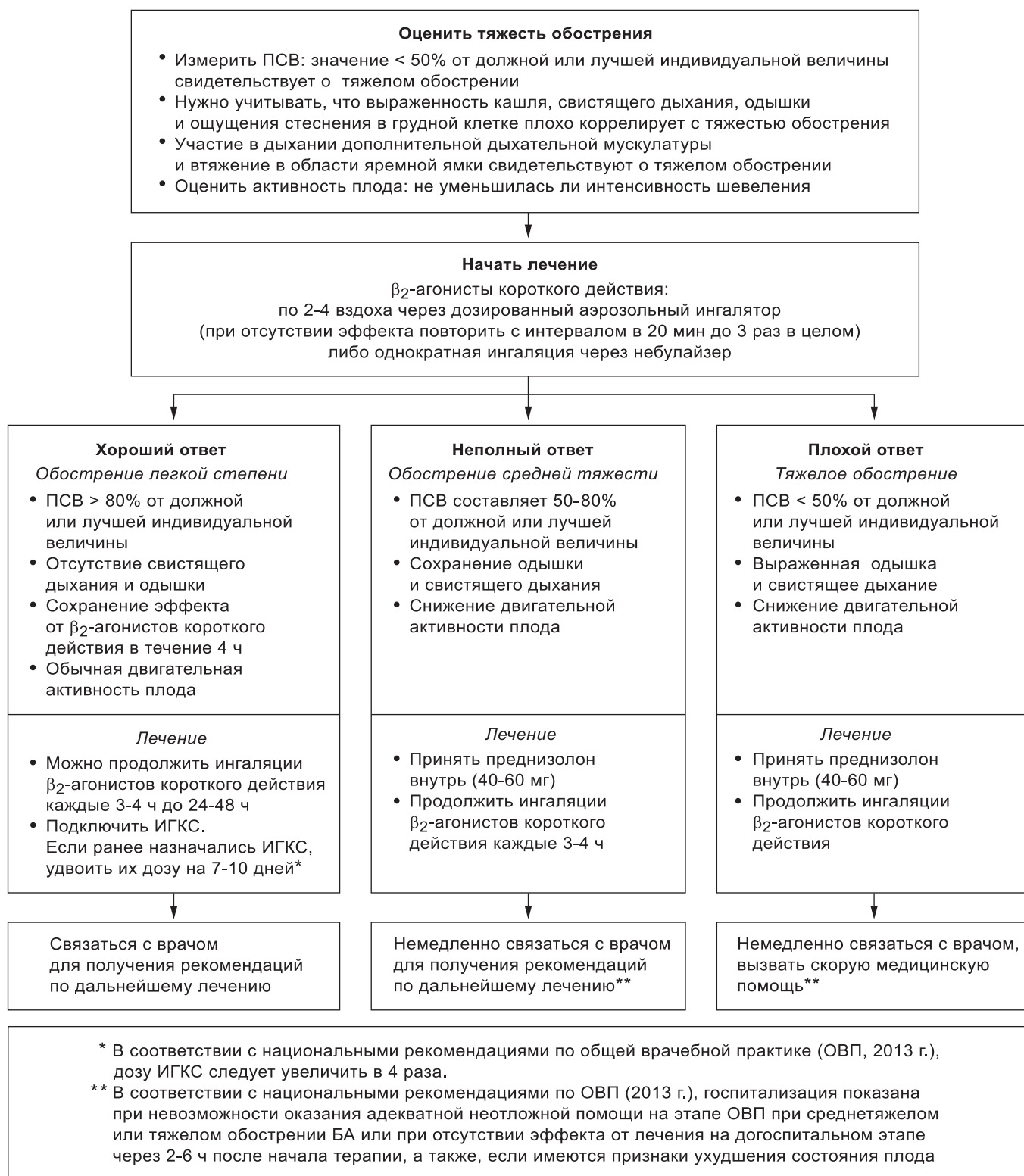


Рис. 1. Алгоритм самостоятельных действий пациентки при развитии обострения БА во время беременности [23, 38, 39].

ности, когда применение ИГКС, ДДБА и КДБА не позволяет достичь целей лечения БА.

- ♦ ИГКС — основа базисной терапии БА при беременности, так же как и у небеременных. Препарат выбора — наиболее изученный у беременных будесонид. Нет данных о нежелательных эффектах других препаратов, в связи с чем при достижении клинического эффекта с купированием или хорошим контролем астматических симптомов при помощи других ИГКС перевода на будесонид не требуется.
- ♦ Таблетированные ГКС нежелательно использовать во время I триместра беременности. Однако при наличии показаний (БА тяжелого течения, обострения БА) применение системных ГКС необходимо. Из системных ГКС рекомендуют использовать преднизолон, поскольку доказано, что только

10% препарата проникает через плаценту и эффект на плод минимален. Назначение дексаметазона не рекомендуют, поскольку он проникает через плаценту. При назначении беременным системных кортикостероидов необходимо тщательно мониторировать уровень глюкозы в крови, учитывая серьезное негативное воздействие гипергликемии на плод.

- ♦ Теофиллин может использоваться при беременности. Описаны случаи токсичности теофилина с тошнотой, рвотой, тахикардией вследствие межлекарственного взаимодействия (например, с эритромицином). В связи с этим использование теофилина при беременности требует осторожного титрования дозы и регулярного контроля концентрации препарата в плазме крови, которая должна быть в пределах от 5 до 12 мкг/мл.

Таблица 2

Категории препаратов для лечения БА при беременности (классификация FDA)

Класс препаратов	B	C
Бронходилататоры	Тербуталин Ипратропия бромид	Сальбутамол (альбутерол) Левальбутерол Метапротеренол Формотерол Эпинефрин Теofilлин Тiotропий
ИГКС	Будесонид	Флутиказон Флунизолид Триамцинолон Беклометазон Мометазон Циклесонид
Пероральные кортикостероиды		Метилпреднизолон Преднизон Преднизолон Гидрокортизон
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	Монтелукаст Зафирлукаст	
Стабилизаторы тучных клеток	Кромолин Недокромил	
Деконгестанты		Фенилэфрин Псевдоэфедрин
Назальные стероиды	Будесонид	Флутиказон Мометазон Беклометазон Циклесонид Триамцинолон
Антигистаминные препараты	Лоратадин (эриус) Левосетиризин Цетиризин (цетрин, зодак) Хлорфенирамин Дифенгидрамин (димедрол)	Фексофенадин Дезлоратадин Гидроксизин

- ♦ Монтелукаст назначается в соответствии со ступенчатым подходом к терапии БА только в тех случаях, когда альтернативные подходы к лечению не привели к достаточному контролю над симптомами БА. В случае применения препарата в I триместре рекомендуется УЗИ-мониторинг для оценки развития плода.
- ♦ Производные кромоглициевой кислоты (уровень доказательности безопасности при беременности B) отличаются хорошей переносимостью, но низкой эффективностью. Во время беременности они могут использоваться при аллергических заболеваниях, а также для профилактики приступов БА, индуцированных физической нагрузкой. Кетотифен не используется для лечения БА, однако случайный прием этого препарата беременной не требует проведения каких-либо специальных мероприятий [1, 19, 34, 36].

Рекомендуется определять степень контроля над течением БА у беременной при каждом визите к врачу. Уровень контроля оценивается с помощью тестов, вопросников по контролю над БА. У пациенток с контролируемым течением БА, ранее не получавших терапию, следует начать с I степени. При частично контролируемом и неконтролируемом течении БА поддерживающую терапию следует начать с более высоких ступеней до достижения контроля над течением астмы. При контролируемой БА пациентка продолжает получать поддерживающую терапию в прежнем объеме. В случае сохранения контроля над БА в течение 3 мес и более возможно снижение уровня поддерживающей терапии на ступень ниже. Однако, учитывая риски развития осложнений у беременных, связанные с неконтролируемым течением БА, следует с осторожностью подходить к уменьшению объема поддерживающей терапии. При частично контролируемом и неконтролируемом течении БА рекомендуется повысить уровень поддерживающей терапии до достижения контроля. При ухудшении контроля необходимо усилить терапию — "подъем" на ступень вверх, при значительном ухудшении — на две ступени, и/или провести курс терапии пероральными кортикостероидами. На всех ступенях для купирования приступов БА следует использовать КДБА [20].

Обострения БА у беременных могут развиваться при острых респираторных заболеваниях, ГЭРБ и особенно при отмене базисной терапии. Беременные, страдающие БА, должны быть обучены выявлению ранних симптомов обострения (кашель, за-

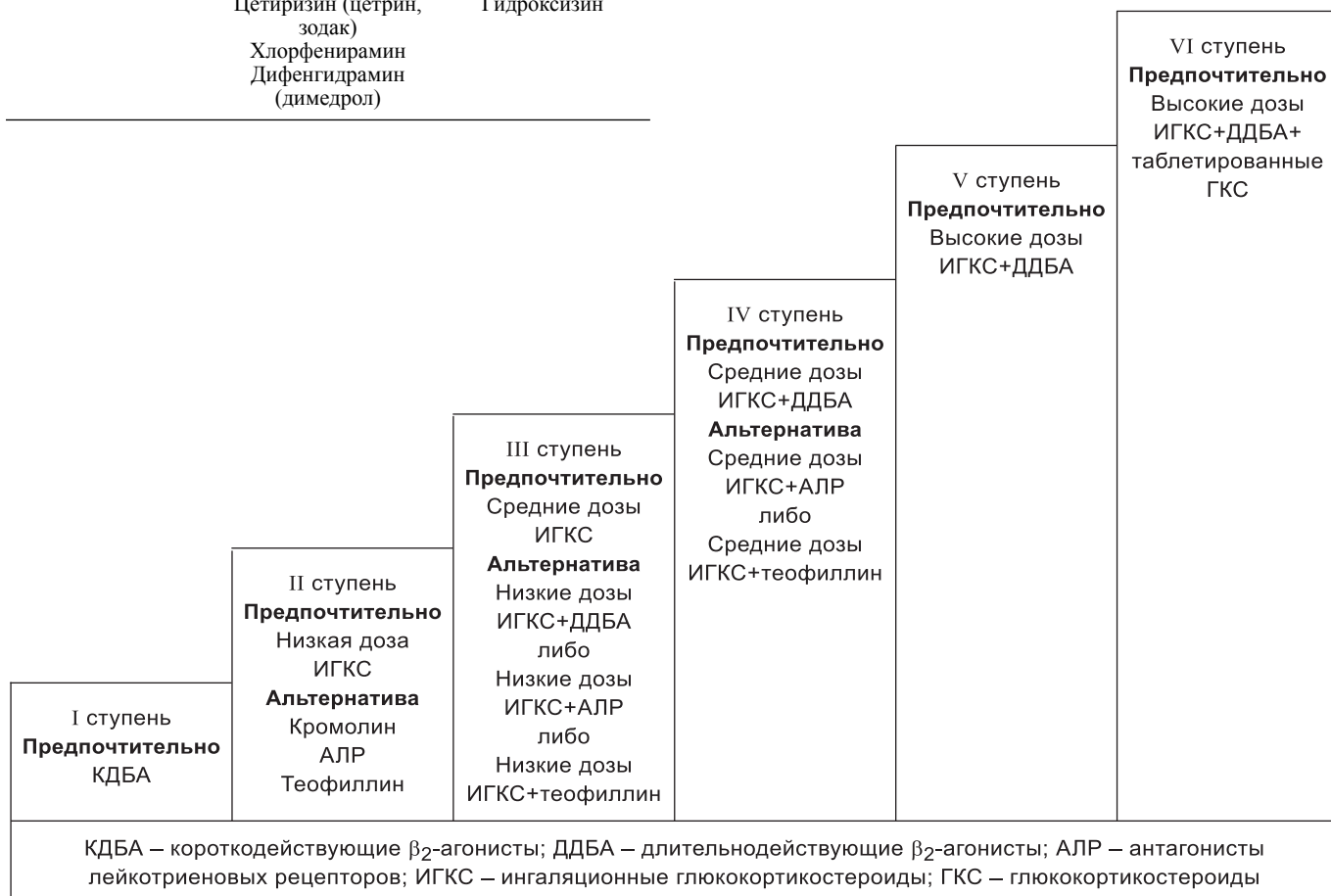


Рис. 2. Ступенчатый подход к лечению БА во время беременности [18, 37].

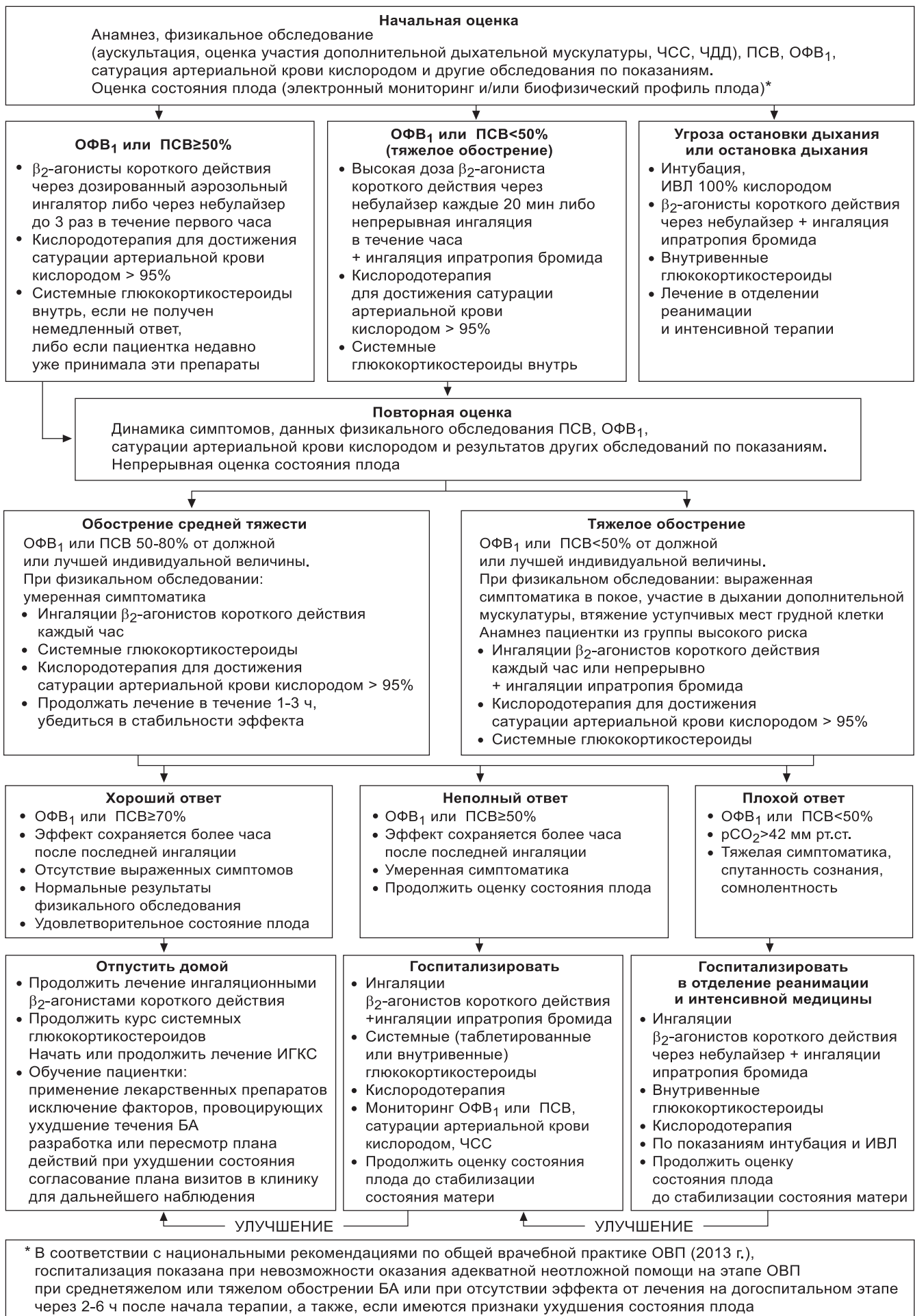


Рис. 3. Алгоритм оказания специализированной медицинской помощи при обострении БА у беременных [23, 38, 39].

ложность в груди, одышка, хрипы или уменьшение ПСВ на 20% и более от должных величин). Уменьшение активности плода также может быть ранним признаком обострения БА. Ранняя диагностика и коррекция лечения позволяют избежать развития гипоксии у матери и плода. Лечение обострений БА во время беременности предполагает активную тактику, аналогичную лечению обострений вне беременности. Основа терапии — раннее назначение системных глюкокортикостероидов (предпочтение отдается преднизолону), короткодействующих β_2 -агонистов и кислорода. Повышение парциального напряжения CO_2 более 35 мм рт. ст. и (или) снижение парциального напряжения O_2 ниже 70 мм рт. ст. свидетельствуют о тяжелом обострении. Сатурация кислорода в артериальной крови матери должна поддерживаться на уровне более 95%. Для обострений характерно снижение ПСВ или ОФВ₁. Эти показатели позволяют более точно определить тяжесть бронхиальной обструкции, чем выраженность симптомов [19, 38].

Основные мероприятия по лечению обострений БА включают:

- Оценку состояния беременной (анамнез, обследование, определение ПСВ или ОФВ₁, пульсоксиметрия) и оценку состояния плода.
- Для устранения обструкции дыхательных путей рекомендуется применение ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол 3 дозы каждые 60—90 мин).
- Для поддержания SatO₂ на уровне 95% рекомендуется кислородотерапия.

На рис. 3 представлен алгоритм специализированной медицинской помощи, составленный на основе рекомендаций национального института заболеваний сердца, легких и крови (США) по лечению обострений БА во время беременности [23].

Госпитализация показана при невозможности оказания адекватной неотложной помощи на этапе общей врачебной практики при среднетяжелом или тяжелом обострении БА или при отсутствии эффекта от лечения на догоспитальном этапе через 2—6 ч после начала терапии, а также если имеются признаки ухудшения состояния плода [38, 39]. В соответствии с п. 15 Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" (утвержден приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н):

- при экстрагенитальных заболеваниях, требующих стационарного лечения, беременная женщина направляется в профильное отделение медицинских организаций вне зависимости от срока беременности при условии совместного наблюдения и ведения врачом-специалистом по профилю заболевания и врачом-акушером-гинекологом;
- при наличии акушерских осложнений беременная женщина направляется в акушерский стационар;
- при сочетании осложнений беременности и экстрагенитальной патологии беременная женщина направляется в стационар медицинской организации по профилю заболевания, определяющего тяжесть состояния.

Как правило, к 3-му месяцу после родов течение БА возвращается к исходному. Лекарственные средства для лечения БА не противопоказаны при грудном вскармливании. Необходимо поощрять грудное вскармливание для снижения риска atopического дерматита и obstructивных заболеваний у детей до 6-летнего возраста [20]. Преднизолон, теофиллин, антигистаминные препараты, ИГКС, β_2 -агонисты и производные кромоглициевой кислоты не противопоказаны при кормлении грудью. Тем не менее, использование теофилина у матери может вызвать раздражительность и повышенную возбудимость у грудных детей, а также гипогалактию [38]. Доказательные данные относительно безопасности лечения кормящей матери ограничены, рекомендации основаны, главным образом, на оценке серии клинических наблюдений или на результатах доклинических или лабораторных тестов [40]. Обычно системная абсорбция ингаляционных препаратов минимальна, до ребенка доходят в 10—1000 раз меньшие дозы лекарственного вещества, чем до плода во время беременности [41]. Обычно количество получаемого с грудным молоком лекарства составляет менее 3% от терапевтической дозы в пересчете на килограмм массы тела ребенка, что делает риски от приема матерью противоастматических препаратов для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, незначительными [42]. Короткодействующие β_2 -агонисты можно назначать в обычных дозах. Поддерживающие дозы будесонида (200—400 мкг 2 раза в сутки) безопасны для детей на грудном вскармливании [43]. Системная абсорбция флутиказона составляет только 30%, и большая его часть метаболизируется при первом прохождении через печень (пресистемный метаболизм). Исследования безопасности циклосонида и кромолина для детей кормящих матерей не проводились, однако данные, полученные *in vitro*, сви-

детельствуют о том, что ребенок должен получать ничтожные количества указанных препаратов, поэтому риск токсичности невелик. Кормящим матерям не следует назначать монтелукаст: данных о безопасности при грудном вскармливании у человека нет, однако в исследованиях на животных показана экскреция препарата с молоком. Прием кормящей матерью преднизолона в суточной дозе до 80 мг безопасен для ребенка. Для минимизации воздействия препарата на ребенка рекомендуется воздерживаться от кормления в течение 4 ч после приема преднизолона. При выборе препарата между преднизолоном и преднизолоном предпочтение отдается преднизолону, так как преднизон превращается в преднизолон *in vivo*, давая 2 пика концентрации — исходного препарата и его метаболита [40].

Таким образом, БА — нередкая соматическая патология у беременных. Плохой контроль над заболеванием может приводить к тяжелым последствиям для беременной и плода. В связи с этим знание особенностей течения, диагностики и лечения БА во время беременности необходимо врачу для более эффективного сотрудничества с пациенткой с целью достижения оптимального контроля над заболеванием и предотвращения осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 1—7, 9—19, 21—37, 40—43 с. REFERENCES)

8. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., ред. *Акушерство. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
20. Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. *Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4 издание, переработанное и дополненное*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
38. Денисов И.Н., Лесняк О.М., ред. *Общая врачебная практика: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013; Т. 1.
39. Денисов И.Н., Лесняк О.М., ред. *Общая врачебная практика: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013; Т. 2.

REFERENCES

1. Goldstein L.H., Weber-Schöndorfer C., Berkovitch M. Asthmatic and cough medication. In: *Drugs During Pregnancy and Lactation (Third Edition) Treatment Options and Risk Assessment*. Amsterdam: Academic Press; 2015.
2. Rudra C.B., Williams M.A., Frederick I.O. et al. Maternal asthma and risk of preeclampsia: a casecontrol study. *J. Reprod. Med.* 2006; 51: 94—100.
3. Bakhireva L.N., Schatz M., Jones K.L. et al. Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group: Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 137—43.
4. Blais L., Kettani F.Z., Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Hum. Reprod.* 2013; 28: 908—15.
5. Brette M.C., Beauchesne M.F., Lemièrre C. et al. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax.* 2009; 64: 101—6.
6. Firoozi F., Lemièrre C., Ducharme F.M. et al. Effect of maternal moderate to severe asthma on perinatal outcomes. *Respir. Med.* 2010; 104: 1278—87.
7. Murphy V.E., Wang G., Namazy J.A. et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2013; 120: 812—22.
8. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Savel'eva G.M., eds. *Obstetrics. National Guideline [Akusherstvo. Natsional'noe Ru-kovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
9. Murphy V.E., Namazy J.A., Powell H. et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG.* 2011; 118: 1314—23.
10. Cossette B., Forget A., Beauchesne M.F. et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax.* 2013; 68: 724—30.
11. Murphy V.E., Powell H., Wark P.A. et al. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest.* 2013; 144: 420—7.
12. Forbes R.L., Gibson P.G., Murphy V.E. et al. Impaired type I and III interferon response to rhinovirus infection during pregnancy and asthma. *Thorax.* 2012; 67: 209—14.
13. Vanders R.L., Gibson P.G., Wark P.A. et al. Alterations in inflammatory, antiviral and regulatory cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells from pregnant women with asthma. *Respirology.* 2013; 18: 827—33.
14. Vasilakis-Scaramozza C., Aschengrau A., Cabral H.J. et al. Asthma

- drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy*. 2013; 33: 363—8.
15. Lin S., Munsie J.P., Herdt-Losavio M.L. et al. Maternal asthma medication use and the risk of selected birth defects. *Pediatrics*. 2012; 129: e317—24.
 16. Tegethoff M., Greene N., Olsen J. et al. Inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases: a national cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 185: 557—63.
 17. Tegethoff M., Olsen J., Schaffner E. et al. Asthma during pregnancy and clinical outcomes in offspring: a national cohort study. *Pediatrics*. 2013; 132: 483—91.
 18. Hardy-Fairbanks A.J., Baker E.R. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2010; 37 (2): 159—72.
 19. Vatti R.R., Teuber S.S. Asthma and pregnancy. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2012; 43 (1—2): 45—56.
 20. Serov V.N., Sukhikh G.T., eds. *Clinical Recommendations, Obstetrics and Gynecology {Klinicheskie Rekomendatsii. Akusherstvo i Ginekologiya}*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
 21. Carlin A., Alfrevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2008; 22 (5): 801—23.
 22. Smith H.E., Hogger C., Lallemand C., Crook D. et al. Is structured allergy history sufficient when assessing patients with asthma and rhinitis in general practice? *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009; 123 (3): 646—50.
 23. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005; 115 (1): 34—46.
 24. Schatz M., Dombrowski M.P. Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (18): 1862—9.
 25. Bidad K., Heidarnazhad H., Pourpak Z., Ramazanzadeh F., Zende-hdel N. et al. Frequency of asthma as the cause of dyspnea in pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2010; 111 (2): 140—3.
 26. Hanania N.A., Belfort M.A. Acute asthma in pregnancy. *Crit. Care Med*. 2005; 33 (10, Suppl.): S319—24.
 27. Schatz M., Dombrowski M.P., Wise R., Thom E.A. et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2003; 112 (2): 283—8.
 28. Kircher S., Schatz M., Long L. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89 (5): 463—6.
 29. Schatz M., Harden K., Forsythe A., Chilingar L. et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1988; 81 (3): 509—17.
 30. Grubbs S., Brundage S.C. Preconception management of chronic diseases. *J. S. C. Med. Assoc*. 2002; 98 (6): 270—6.
 31. D'Angelo D., Williams L., Morrow B., Cox S. et al. Preconception and interconception health status of women who recently gave birth to a live-born infant — Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 reporting areas, 2004. *MMWR Surveill. Summ*. 2007; 56 (10): 1—35.
 32. Cragan J.D., Friedman J.M., Holmes L.B., Uhl K. et al. Ensuring the safe and effective use of medications during pregnancy: planning and prevention through preconception care. *Matern. Child Health J*. 2006; 10 (5, Suppl.): S129—35.
 33. Nettleman M.D., Brewer J., Stafford M. Scheduling the first prenatal visit: office-based delays. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2010; 203 (3): 207.e1—3.
 34. Global initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. Available at: www.ginasthma.org.
 35. Swamy G.K., Garcia-Putnam R. Maternal Immunization to Benefit the Mother, Fetus, and Infant. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2014; 41 (4): 521—34.
 36. Murphy V.E., Schatz M. Asthma in pregnancy: a hit for two. *Eur. Respir. Rev*. 2014; 23 (131): 64—8.
 37. National Heart, Lung and Blood institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3 Guidelines for the diagnosis and management of asthma, 2007.
 38. Denisov I.N., Lesnyak O.M., eds. *General Practice: National Guideline [Obshchaya Vrachebnaya Praktika: Natsional'noe Rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013; Vol. 1. (in Russian)
 39. Denisov I.N., Lesnyak O.M., eds. *General Practice: National Guideline [Obshchaya Vrachebnaya Praktika: Natsional'noe Rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013; Vol. 2. (in Russian)
 40. Lim A., Hussainy S.Y., Abramson M.J. Asthma drugs in pregnancy and lactation. *Aust. Prescr*. 2013; 36 (5): 150—3.
 41. Ilett K.F., Kristensen J.H. Drug use and breastfeeding. *Expert Opin. Drug Saf*. 2005; 4 (4): 745—68.
 42. Lawrence R.A., Schaefer C. General commentary on drug therapy and drug risk during lactation. In: *Drugs During Pregnancy and Lactation (Third Edition) Treatment Options and Risk Assessment*. Amsterdam: Academic Press; 2015.
 43. Fält A., Bengtsson T., Kennedy B.M., Gyllenberg A. et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 120 (4): 798—802.

Поступила 14.01.15
Received 14.01.15