

На правах рукописи

ПАЩЕНКО АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ
У ПАЦИЕНТОК С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.2.7. Иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор
Кандидат медицинских наук, доцент

Доброхотова Юлия Эдуардовна
Фомина Дарья Сергеевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отдел акушерства и перинатологии, ведущий научный сотрудник

Доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, отделение Бронхиальной астмы, заведующий отделением

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»

Защита диссертации состоится «__» _____ 202 года в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6 и на сайте <http://rsmu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 год

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор



Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сохранение каждой наступившей беременности и родоразрешение пациенток на фоне тяжелой соматической патологии является приоритетной задачей отечественного акушерства, а реализация стратегии персонализированной медицины с созданием прогностических моделей наблюдения беременности на фоне заболеваний аллергической этиологии отвечает практическим запросам врачей акушеров-гинекологов, аллергологов-иммунологов и пульмонологов.

Бронхиальная астма (БА) является самой частой экстрагенитальной патологией дыхательной системы из встречающихся во время беременности. В последние десятилетия отмечается увеличение частоты встречаемости БА среди женщин репродуктивного возраста, процент встречаемости БА во время беременности достигает 7-9% (Новикова С.В., 2021; Isabella P., 2019). Ухудшение течения БА во время беременности отмечается у 30–45% пациенток (Курбачева О.М., 2020; Namazy J., 2018).

Неконтролируемое течение БА связано с увеличением рисков перинатальных осложнений: увеличение частоты ранней неонатальной смертности, низкий вес при рождении, асфиксия новорожденных (Аржанова О.Н., 2021; Kemppainen M., 2018). Неконтролируемое течение БА ассоциируется с высоким риском развития гипертензивных расстройств во время беременности, увеличивает частоту абдоминального родоразрешения (Аржанова О.Н., 2021).

Недостаточная осведомленность медицинского сообщества о современных позициях рациональной фармакотерапии БА и аспектах ее безопасности во время беременности является наиболее частой проблемой на пути своевременной адаптации схем терапии и достижения контроля БА (Курбачева О.М., 2024). Появление новых схем лекарственной терапии, инновационных методов диагностики течения БА, тщательный контроль заболевания во время беременности предоставляет возможности улучшить перинатальные исходы.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в литературе широко обсуждаются вопросы течения беременности на фоне БА, как легкой формы заболевания, так и тяжелой неконтролируемой формы заболевания, однако комплексный подход к этой проблеме до настоящего времени окончательно не выработан. Давно отмечено, что неконтролируемое течение БА во время беременности ассоциировано с высоким риском возникновения дыхательной недостаточности (астматический статус) и увеличением частоты перинатальных осложнений. (Курбачева О.М., 2021; Новикова С.В., 2021).

Огромным успехом современной медицины стало появление

инструментальных методов контроля симптомов БА, однако наличие противопоказаний для проведения бронхоконстрикторных тестов у беременных ограничивает возможность оценки уровня гиперреактивности бронхов (Лаврова О.В., 2019). Актуальным научно-практическим направлением на данный момент является разработка новых неинвазивных методов контроля активности воспаления бронхиального дерева, не имеющих ограничений к использованию у беременных.

В практическом здравоохранении наиболее остро стоит проблема маршрутизации и алгоритма ведения беременных на фоне БА (Аржанова О.Н., 2019). Реализация концепции персонализированной медицины в контексте наблюдения беременных с БА представляет серьезную междисциплинарную задачу практического акушерства, для решения которой необходима разработка программы мониторинга заболевания на фоне беременности при участии профильных врачей-специалистов аллергологов-иммунологов-пульмонологов, основанная на динамической оценке течения заболевания и рекомендациях по схемам лечения с учетом индивидуальных особенностей. Внедрение алгоритма ведения беременных на фоне БА в систему практического здравоохранения имеет первостепенное значение для защиты здоровья матери и ребенка.

Таким образом, в настоящее время остаются нерешенными ряд вопросов, требующих дальнейшего исследования. Все вышеизложенное обусловило постановку цели и формулирование задач нашего исследования.

Цель исследования

Улучшить перинатальные исходы путем оптимизации диагностических и лечебных подходов к ведению беременных с бронхиальной астмой различной степени тяжести.

Задачи исследования

1. Проанализировать особенности течения и ведения БА в рутинной клинической практике у беременных.
2. Оптимизировать ведение бронхиальной астмы у беременных с учетом данных безопасности и эффективности современных лечебно-диагностических подходов.
3. Провести комплексную оценку состояния беременных с бронхиальной астмой на фоне рутинной и оптимизированной схемы диагностики и терапии, включающую показатели течения заболевания, акушерские осложнения и перинатальные исходы беременности.
4. Разработать алгоритм ведения беременных с бронхиальной астмой, основанный на оптимизированной схеме лечебно-диагностических мероприятий.

Научная новизна результатов диссертационной работы

На большом клиническом материале проанализированы течение и исходы беременности у пациенток с БА в зависимости от уровня контроля и формы заболевания. В результате исследования установлено, что в большинстве случаев неконтролируемого течения БА у беременных возникали астма-ассоциированные гипертензивные расстройства, задержка роста плода и увеличение частоты абдоминального родоразрешения. Проведена комплексная оценка факторов, влияющих на риски возникновения осложнений астмы во время беременности.

Особый акцент в исследовании сделан на мониторинге активности воспаления бронхиального дерева в течение беременности методом определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. На основе анализа полученных клиничко-лабораторных данных разработан наиболее оптимальный алгоритм ведения беременности, осложненной бронхиальной астмой. Показана эффективность и безопасность назначения комбинации будесонид/форматерол в системе единого ингалятора у беременных, подобраны наиболее оптимальные схемы фармакотерапии заболевания с учетом динамического исследования активности воспаления слизистой бронхиального дерева, отражающей уровень контроля астмы беременных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана программа мониторинга бронхиальной астмы на фоне беременности при участии профильных врачей-специалистов аллергологов-иммунологов-пульмонологов, основанная на динамической оценке течения астмы и рекомендациях по схемам лечения с учетом индивидуальных особенностей пациенток. Разработан алгоритм ведения беременных на фоне БА различной степени тяжести. Результаты данной программы могут стать основой для разработки дальнейшей маршрутизации пациенток на различных этапах наблюдения.

Методология и методы исследования

Работа проводилась с использованием простого открытого сравнительного метода с применением наблюдения, сравнения, измерения данных, полученных клиническими, лабораторными и инструментальными методами в соответствии с международными стандартами качественной клинической практики (ICH-GCP), с соблюдением принципов доказательной медицины. Методология исследования также включала оценку эффективности и безопасности различных вариантов терапии бронхиальной астмы у беременных женщин с разработкой персонифицированных алгоритмов ведения данной группы пациенток. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Стандартное амбулаторное наблюдение и терапия беременных без комплексной оценки клинико-функциональных показателей уровня контроля БА является фактором риска обострения БА с увеличением частоты ночных и дневных симптомов, а также потребности в дополнительных ингаляциях бронходилатирующих препаратов во втором и третьем триместрах беременности.
2. Назначение комбинации ингаляционный глюкокортикостероид + β 2-агонист длительного действия (будесонид + форматерол) в режиме гибкого дозирования в системе единого ингалятора на основании неинвазивной оценки воспаления слизистой дыхательных путей методом определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе улучшают течение БА у беременных.
3. Неконтролируемое течение БА приводит к развитию астма-ассоциированных акушерских осложнений с неблагоприятными перинатальными исходами.
4. Внедрение в клиническую практику разработанного лечебно-диагностического алгоритма ведения беременных снижает в 2,5 раза риск возникновения астма-ассоциированных акушерских осложнений и улучшает перинатальные исходы.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность представленных результатов обеспечена современных методик сбора и обработки информации, соответствующих поставленным задачам методов статистического анализа. При статистической обработке использовали пакет программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 7.0). Результаты описания количественных признаков представлены в виде ($M \pm \sigma$), где M – выборочная средняя величина, а σ – выборочное стандартное отклонение. Применены непараметрические аналоги t-теста – тест Манна–Уитни, критерий χ^2 (с поправкой Йетса – df) при помощи составления таблиц сопряженности 2×2 и с построением произвольных таблиц сопряженности, ранговый коэффициент корреляции Спирмена ($\pm r$). Критический уровень значимости принимали $p \leq 0,05$.

Апробация результатов исследования

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: Научно-практической конференции «Актуальные вопросы женского здоровья» (Ялта, сентябрь 2021); IV международном междисциплинарном саммите «Женское здоровье» (Москва, май 2022); Научно-практической конференции «Сложный пациент в акушерстве и гинекологии» (Москва, октябрь 2022); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы женского здоровья» (Москва,

февраль 2023); VII международном междисциплинарном саммите «Женское здоровье» (Москва, май 2023).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет), врачей отделений акушерско-гинекологического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева» Департамента здравоохранения города Москвы и врачей гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы 12 ноября 2024 года, протокол №4.

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие в формулировании цели и задач исследования, в разработке дизайна работы, сборе материала, его систематизации и обобщении полученных результатов, а также в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертант лично участвовал в ведении беременных с БА на амбулаторном и стационарном этапе, проводил родоразрешение и консультирование по вопросам раннего и позднего послеродового периода. Анализ медицинской документации, статистическая обработка данных, их систематизация и обобщение, а также разработка алгоритма ведения беременности на фоне БА полностью осуществлялась автором исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.2.7. Иммунология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4 и 5 паспорта специальностей.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Материалы диссертационного исследования внедрены в лечебную практику отделений акушерско-гинекологического профиля и Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – д.м.н. Лысенко М. А.), гинекологического отделения «Медицинский центр преморбидных и неотложных состояний Центрального

военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка» (начальник медицинского центра – Кузьменко С.Е.).

Публикации по теме диссертации

По материалам проведенных исследований опубликованы 5 работ в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 142 источника (31 отечественный и 111 иностранных), иллюстрирована 27 рисунками, 10 таблицами и 3 приложениями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Научная работа выполнена за период с 2021 – 2024 гг, на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор, Доброхотова Ю. Э): в отделениях родильного дома ГБУЗ ГKB №52 Департамента здравоохранения города Москвы, а также в Московском городском научно-практическом центре аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГKB № 52 Департамента здравоохранения города Москвы (руководитель – к. м. н., доцент Фомина Д. С., главный врач – д.м.н., Лысенко М. А.).

В исследование были включены 120 пациенток, которые дали письменное информированное согласие на участие и обработку персональных данных. Были сформированы 2 группы, численностью 60 беременных в каждой (1-ая группа – беременные с астмой; 2-ая группа беременные без астмы). 1-ая группа была разделена на две подгруппы – 1А и 1Б, каждая из которых насчитывала по 30 пациенток.

Критерии включения пациенток в 1А подгруппу: беременность в первом триместре на фоне верифицированной ранее бронхиальной астмы. Подгруппа 1А включала 30 пациенток, наблюдение которых осуществлялось по разработанному алгоритму «Ведение беременности на фоне бронхиальной астмы». Отбор в исследование беременных в подгруппу 1А осуществлялся при обращении в Московский городской научно-практический центр аллергологии и иммунологии на базе ГKB № 52. План обследования пациенток подгруппы 1А предусматривал: период включения в исследование в I триместре беременности; промежуточный

визит № 2 после включения в исследование (в сроке 10–12 недель гестации); промежуточный визит № 3 во II триместре беременности (в сроке 22–24 недели гестации); промежуточный визит № 4 в III триместре беременности (34–36 недель гестации); родоразрешение в родильном доме филиал ГКБ № 52.

Критериями невключения в исследование служил отказ пациентки от предложенной схемы наблюдения беременности на фоне бронхиальной астмы.

Критериями исключения служили: пропуск беременной запланированного обследования, нарушения плана фармакотерапии астмы и сроков госпитализации в родильный дом, прописанных в разработанном алгоритме «Ведение беременности на фоне бронхиальной астмы».

Критерии включения пациенток в 1Б подгруппу: беременность в первом триместре на фоне верифицированной ранее бронхиальной астмы. Подгруппа 1Б включала 30 пациенток со стандартными методами амбулаторного наблюдения и лечения БА на фоне беременности. Отбор в исследование беременных в подгруппу 1Б осуществлялся ретроспективно после родоразрешения на основании сбора анамнеза и данных медицинской документации (обменная карта беременных с консультативными осмотрами врачей-терапевтов, врачей-аллергологов-пульмонологов). Все пациентки из подгруппы 1Б были родоразрешены в родильном доме ГКБ № 52. Критериями невключения в исследование служило отсутствие терапии бронхиальной астмы в течение беременности. Критериями исключения служили: отсутствие данных медицинской документации, подтверждающих наличие диагноза бронхиальной астмы.

Критерии включения пациенток во 2-ю группу: подтвержденная прогрессирующая беременность, отсутствие диагноза БА и других хронических экстрагенитальных заболеваний. Все пациентки из группы 2 были родоразрешены в родильном доме ГКБ №52.

Комплексное обследование пациенток включало: сбор акушерско-гинекологического и аллергологического анамнеза, оценку соматического здоровья, наследственности, анализ медикаментозного лечения и его объема (ступень по GINA 2022г.) с использованием таблицы эквивалентных доз ингаляционных глюкокортикоидов. Все пациентки прошли общеклинические, клинико-лабораторные и инструментальные обследования. Дополнительное инструментальное обследование было представлено определением суррогатного не инвазивного маркера воспаления – оксид азота в выдыхаемом воздухе определялся с помощью портативного прибора для определения NOex («NIOX MONO»; «Aerocrine AB», Швеция).

Степень выраженности бронхообструктивного синдрома оценивалась по четырехбалльной шкале подсчета дневных и ночных симптомов БА (от 0 баллов – симптомов не было до 4 баллов – симптомы были настолько выражены, что

отмечались большую часть времени). В регламентированные сроки беременности (12, 24 и 35 недель) рассчитывалась сумма средних баллов дневных и ночных симптомов за недельный отрезок времени путем вычисления показателя среднего арифметического.

Уровень контроля БА оценивался по результатам проведения Asthma Control test (АСТ, ординарная шкала оценки степени контроля БА). Вопросник «АСТ» (Asthma Control Test) – тест по контролю над астмой. Тест состоит из пяти вопросов, ответы на которые представлены в виде пятибалльной оценочной шкалы. Для выяснения степени и характера нарушений бронхиальной проходимости у пациентов проводилось исследование ФВД методом компьютерной спирометрии на приборе «MASTER SCREEN BODY» фирмы «JAGER». При динамическом исследовании основным показателем был выбран ОФВ₁ (% от должного) как наиболее легко воспроизводимый и высокочувствительный при БА.

Контроль динамики артериального давления на фоне течения БА включал обучение правилам самостоятельного измерения показателей систолического и диастолического артериального давления с ежедневным заполнением индивидуального дневника самоконтроля АД. Диагностика астма-ассоциированных гипертензивных нарушений было дополнено проведением СМАД и исследованием показателей суточной экскреции белка в моче в подгруппе пациенток с оптимизированным ведением беременности на фоне БА.

Исследование плацент проводилось по методу А.П. Милованова (1999) с помощью макроскопического анализа, вырезке материала и гистологических методов окраски парафиновых срезов по Ван-Гизону. В гистологических препаратах производили подсчет диаметра ворсин, количества капилляров, синцитиальных узелков, синцитио-капиллярных мембран и толщины фетоплацентарного барьера путем проведения морфометрического анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациентки с бронхиальной астмой оказались достоверно старше пациенток, неотягощенных бронхиальной астмой. Средний возраст в основной группе составил $30,5 \pm 1,6$ лет, а в контрольной группе – $27,2 \pm 2,2$ года. В основной подгруппе было 28 первобеременных (46,6%) и 32 – повторнобеременных (53,3%). У 62,5% пациенток из основной группы предыдущая беременность закончилась срочными родами, 18,3% пациенток имели осложненный акушерско-гинекологический анамнез (искусственный аборт – 10,0%, самопроизвольный выкидыш – 5,0%, внематочная беременность и антенатальная гибель плода у 1,6% пациенток). В контрольной группе было 25 первобеременных (41,6%) и 35 (58,3%) повторнобеременных пациенток. Предыдущая беременность закончилась срочными родами у 55,0% пациенток из контрольной группы, осложненный

акушерско-гинекологический анамнез диагностирован у 21,6 % пациенток (искусственный аборт – 11,6%, самопроизвольный выкидыш - 3,3%, внематочная беременность - 5,0%).

Первые проявления бронхиальной обструкции пациентки отметили в возрасте $13,1 \pm 0,9$ лет, средний возраст постановки диагноза БА был $14,45 \pm 0,97$ лет. Наследственная предрасположенность к БА и другим аллергическим заболеваниям встречалась более чем у 61,6% пациенток. Ухудшение течения БА в предыдущую беременность зарегистрировано у 56,2% пациенток.

Первым этапом исследования была оценка эффективности терапевтических режимов по выраженности клинических симптомов БА. Оценка проводилась за недельный период, предшествующий каждому контрольному визиту в сроке 12, 24 и 35 недель гестации у пациенток из подгруппы 1А.

У пациенток из подгруппы 1Б оценка выраженности клинических симптомов БА в сроке 12, 24 и 35 недель гестации проводилась ретроспективно по данным медицинской документации и оценки получаемого объема лекарственной терапии. В когорте пациенток из подгруппы 1Б, находящихся на режиме базисной терапии ингаляционным глюкокортикостероидом (будесонид в установленных низких дозах в начале беременности) в комбинации с β 2-агониста короткого действия (сальбутамол), в режиме «по требованию» нами была обнаружена достоверная отрицательная динамика течения астмы. С учетом этого фактора, мы провели анализ характера ухудшения течения астмы и закономерно получили данные о значительном увеличении среднего балла суммы дневных и ночных симптомов в сроке 24 недели гестации ($p = 0,0011$) и в сроке 35 недель беременности ($p = 0,0032$). Помимо выявленной отрицательной динамики дневных и ночных симптомов астмы у пациенток в подгруппе 1Б, мы также обнаружили увеличением потребности в дополнительных ингаляциях β 2-агониста короткого действия (сальбутамол) на протяжении всего периода гестации в сроке 24 недели и 35 недель беременности ($p = 0,025$ и $p = 0,028$). [Рисунок 1].

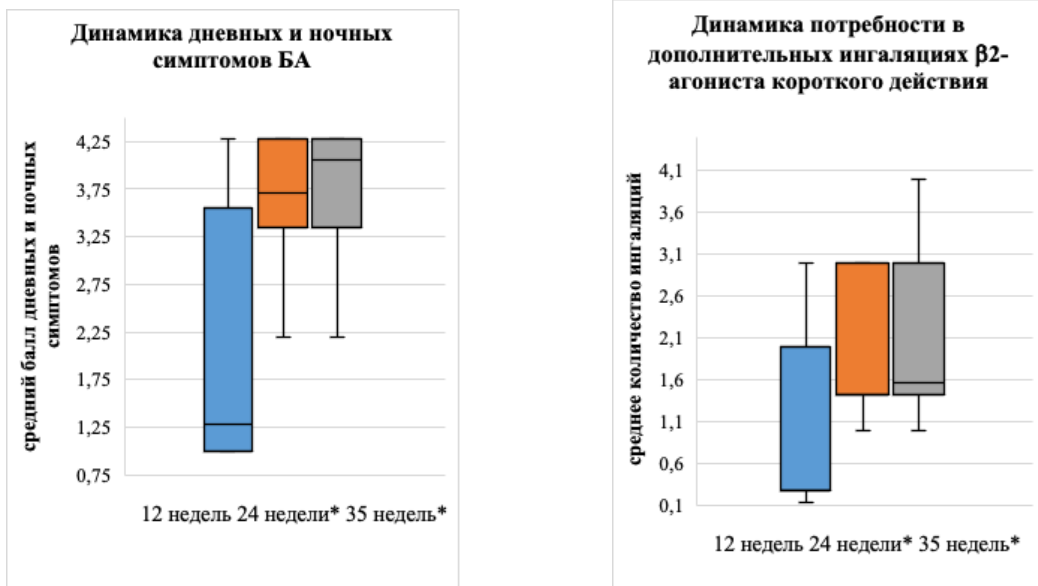
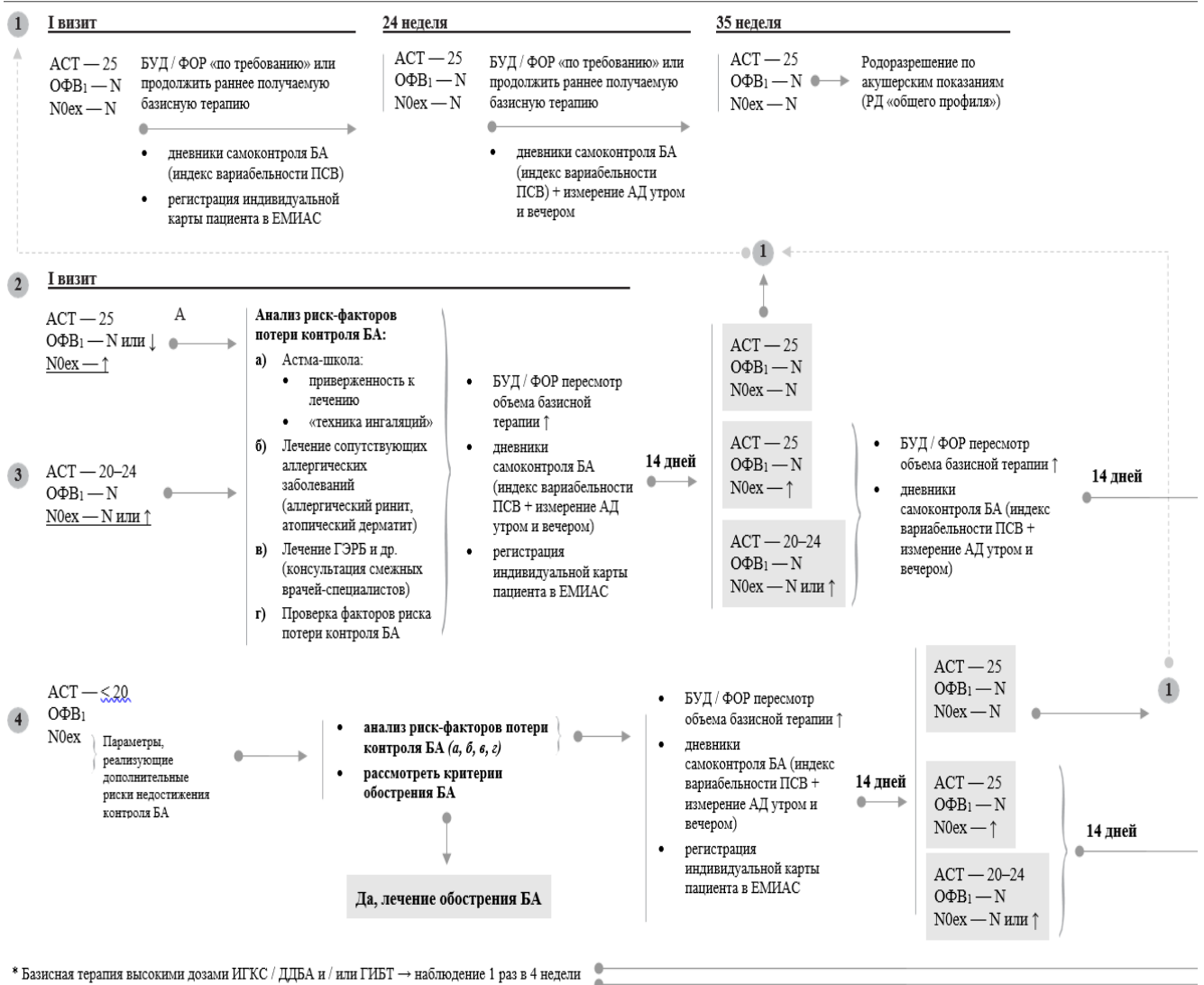


Рисунок 1 – Динамика дневных, ночных симптомов и потребность в ингаляциях для купирования симптомов БА у пациенток в подгруппе 1Б в сроках беременности 12, 24 и 35 недель (* – $p < 0,05$ по сравнению со значениями в сроке 12 недель беременности)

Наличие продемонстрированной в научной работе отрицательной динамики дневных и ночных симптомов БА, а также увеличенной потребности в дополнительных ингаляциях $\beta 2$ -агониста короткого действия у беременных из подгруппы 1Б напрямую было связано с назначением субоптимальной противовоспалительной терапии астмы препаратами ингаляционными глюкокортикостероидами.

Учитывая ретроспективные показатели недостаточной эффективности фармакотерапии БА в подгруппе пациенток 1Б, отрицательную динамику течения заболевания на фоне беременности, с целью оптимизации лечебного подхода в подгруппе пациенток 1А был предложен оптимизированный режим фармакотерапии и новый алгоритм ведения беременности на фоне БА (Рисунок 2).



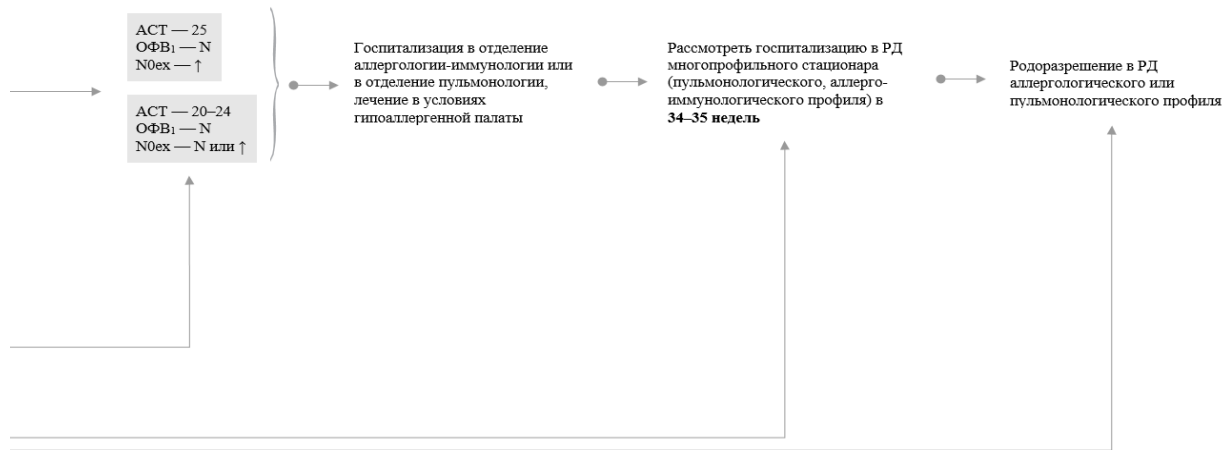


Рисунок 2 - Алгоритм ведения беременных с бронхиальной астмой.

Примечание: АСТ - тест контроля астмы в виде опросника для пациентов; степень тяжести астмы измеряется в баллах от 0 (выраженное обострение астмы) до 25 (отсутствие симптомов астмы); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; NOex – уровень оксид азота в выдыхаемом воздухе; БУД/ФОР – комбинация противоастматических препаратов будесонида с формотеролом; ДДБА – длительно действующие β₂ агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

Пациенткам в подгруппе 1А была назначена комбинация ингаляционный глюкокортикостероид+β₂-агонист длительного действия (будесонид+форматерол) в режиме гибкого дозирования в системе единого ингалятора начиная с первого триместра беременности. Оптимальная дозировка действующего вещества подбиралась на основании показателей АСТ-теста, ОФВ₁ и уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, а также оценке риск-факторов потери контроля БА по разработанному алгоритму наблюдения и ведения беременных с БА.

Нами была выявлена тенденция к улучшению состояния беременных,отягощенных астмой, которое проявлялось в уменьшении выраженности симптомов бронхообструкции в течение суточного наблюдения: так средний балл суммы дневных и ночных симптомов астмы достоверно значимо снизился в сроке 24 недели беременности ($p = 0,0025$) и в сроке 34-35 недель ($p = 0,0011$). Мы также обнаружили, что снижение балльной оценки ночных и дневных симптомов в подгруппе 1А сопровождалось также в уменьшенной потребности дополнительных ингаляций будесонид+форматерол в качестве терапии «по требованию» для быстрого купирования симптомов БА в сроке 24-25 недель беременности

($p = 0,025$), так и в сроке 34-35 недель беременности ($p = 0,01$). Полученные данные о характере течения астмы на фоне наблюдения беременности по разработанному нами алгоритму представлены на Рисунке 3.

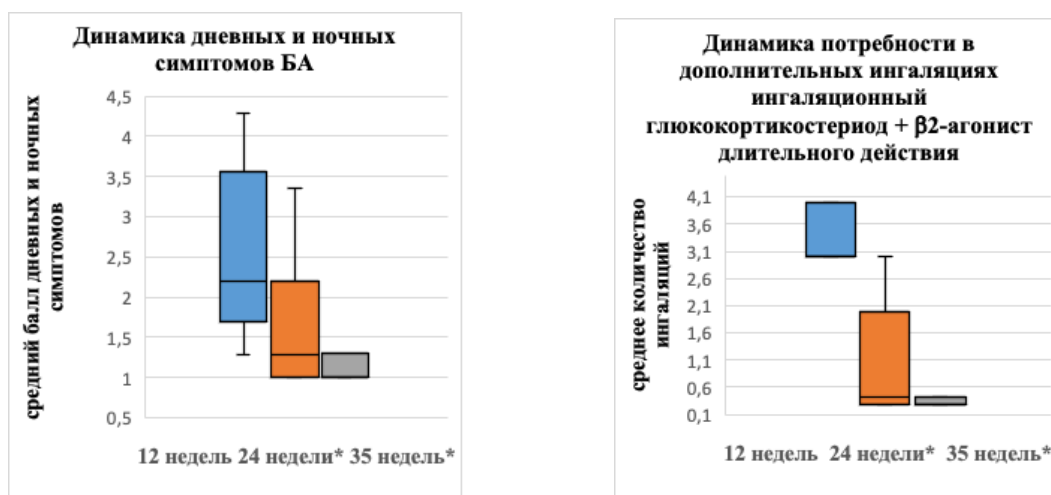


Рисунок 3 – Динамика ночных, дневных симптомов, и потребность в ингаляциях для купирования симптомов БА в подгруппе 1А

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями в сроке 12 недель беременности

Как видно из представленных данных на Рисунке 3, у подавляющего большинства пациенток в подгруппе 1А была отмечено благоприятное течение беременности на фоне астмы. Значимый регресс дневных и ночных симптомов астмы, а также отсутствие потребности в экстренном купировании симптомов астмы, позволили нам сделать вывод о значительном улучшении состояния пациенток на фоне предложенного нами мониторинга контроля беременных с астмой.

Подтвердив полученными данными тезис о том, что основной вклад в неблагоприятный характер течения астмы беременных вносит именно отсутствие оптимальных схем наблюдения и лечения заболевания во время беременности, мы также провели сравнительный анализ течения астмы у беременных в подгруппе 1Б и 1А и продемонстрировали существенные различия в частоте возникновения дневных и ночных симптомов астмы в течение второго и третьего триместра беременности (Рисунок 4).

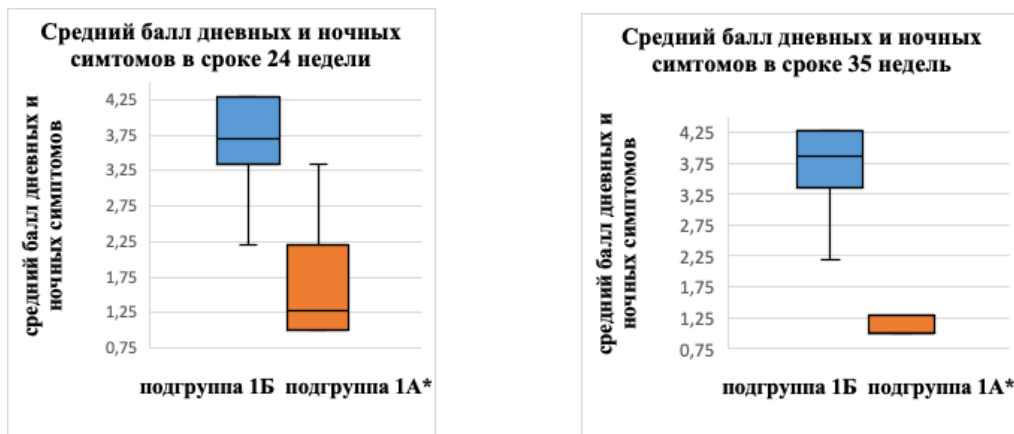


Рисунок 4 – Сопоставление вариабельности проявлений бронхообструкции в течение суток у беременных в подгруппе 1Б и 1А в сроке 24 недели и 35 недель беременности

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно показателей у беременных в подгруппе 1А

Представленные нами данные наглядно показывают достоверные различия в характере течения астмы и качества жизни беременных в сравниваемых подгруппах 1А и 1Б. Благоприятное течение и достигнутый контроль астмы у беременных в подгруппе 1А были обусловлены персонифицированным ведением пациенток с помощью разработанного алгоритма и принципов индивидуального подхода к беременности на фоне тяжелой патологии дыхательной системы (проведение занятий по программе «Астма-школа беременных»).

Мы провели проспективную оценку показателей экспираторного оксида азота (NOex) у пациенток в подгруппе 1А на запланированных визитах согласно разработанному алгоритму наблюдения беременности, с целью определения активности воспаления бронхиального дерева и уровня контроля астмы (Рисунок 5).

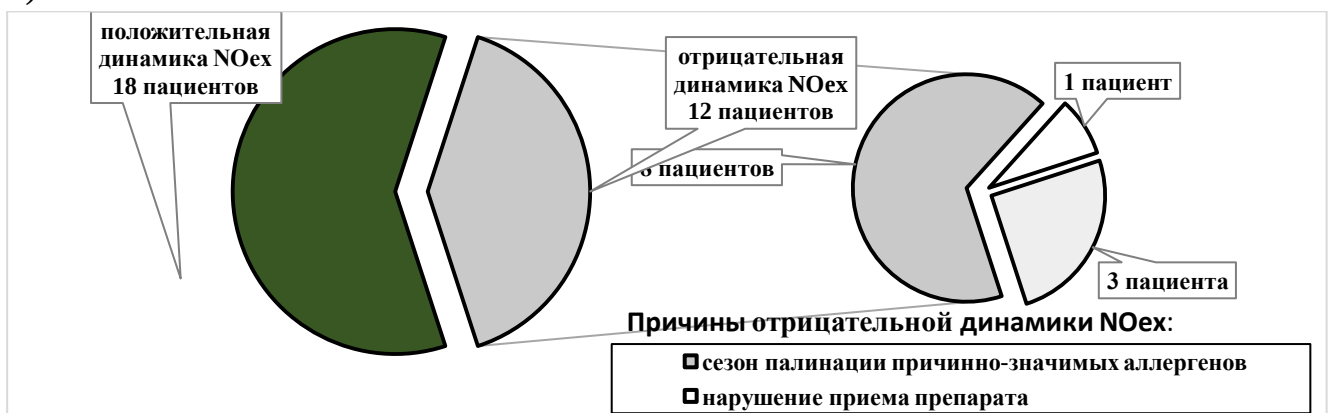


Рисунок 5 – Изменение уровня NOex на фоне терапии и возможные причины его отрицательной динамики

Отрицательная динамика показателя (уровень NOex более 25 ppb) наблюдалась у 12 пациенток (40,0%), включенных в исследование из подгруппы 1А. При анализе возможных причин сохраняющегося высокого уровня NOex, было отмечено, что у 8 пациентов (66,6% от количества пациентов с отрицательной динамикой NOex) третий контрольный визит проводился в сезон палинации растений, к пыльце которых была выявлена сенсibilизация. При ретроспективной оценке причин отрицательной динамики был выявлен контакт с домашними животными при наличии эпидермальной аллергии у 3 пациенток (25,0%). В остальных случаях выявлено нарушение приема ЛП у 1 пациентки (8,3%). Согласно разработанному алгоритму ведения беременных с БА на основании показателей неинвазивной оценки воспаления слизистой дыхательных путей (уровень NOex в выдыхаемом воздухе) пациенткам были увеличены дозировки противоастматических ингаляционных форм будесонид/форматерол. Контроль уровня NOex в выдыхаемом воздухе, а также АСТ-тестирование и спирометрия проведены через 14 дней, полный контроль БА был диагностирован во всех случаях.

Вторым этапом исследования была оценка перинатальных исходов и частоты встречаемости астма-ассоциированных акушерских осложнений. По результатам проведенного исследования гипертензивные расстройства во время беременности достоверно чаще встречались группе беременных с БА по сравнению с беременными без верифицированной БА ($p = 0,007$). При анализе частоты встречаемости гестационной артериальной гипертензии (ГАГ) у пациенток в подгруппе 1А и 1Б выявлены статистически значимые достоверные различия ($p = 0,024$). Гестационная артериальная гипертензия был верифицирован у 13 пациенток (43,3%) в подгруппе 1Б и у 5 пациенток (16,6%) в подгруппе 1А (Рисунок 6).

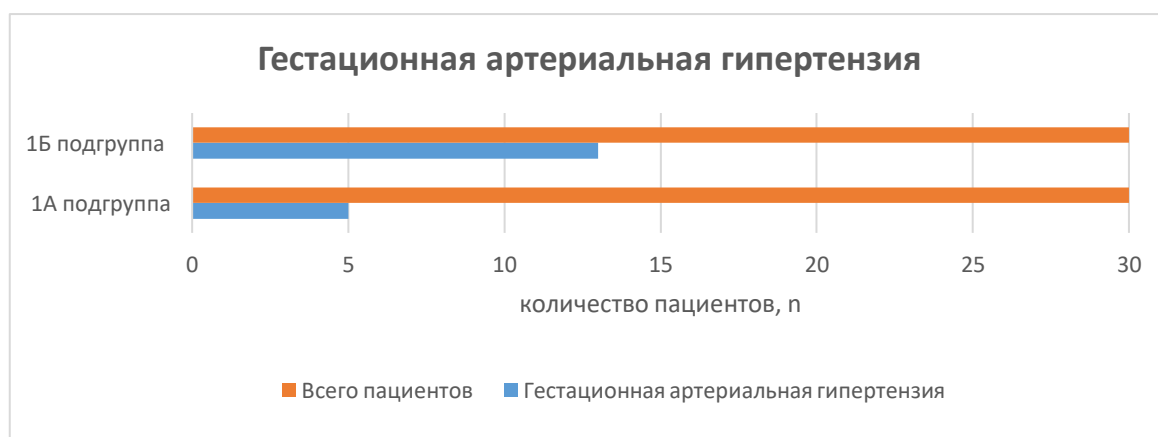


Рисунок 6 – Частота встречаемости гестационной артериальной гипертензии в исследуемых подгруппах беременных с бронхиальной астмой

В научной работе нами была обнаружена взаимосвязь между ухудшением симптомов астмы и возникновением гипертензивных нарушений у беременных из подгруппы 1Б с помощью статистического непараметрического корреляционного анализа результатов среднего балла дневных и ночных симптомов астмы и случаев возникновения астма-ассоциированной ГАГ в сроке 24 недели у пациенток из подгруппы 1Б ($R_s = 0,77$; $R_{s\ 0,05} = 0,36$) [Рисунок 7].

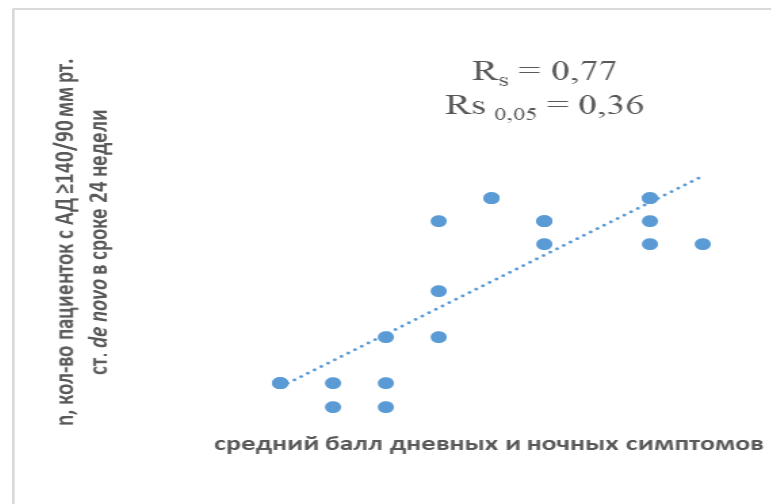


Рисунок 7 – Диаграмма рассеяния наличия корреляции между результатами среднего балла дневных и ночных симптомов БА и повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. de novo в подгруппе 1Б в сроке 24 недели

Как видно из результатов корреляционного анализа, представленного на Рисунке 7, потеря контроля над симптомами астмы у беременных в подгруппе 1Б произошла в результате отсутствия оптимальной схемы наблюдения беременности на фоне астмы и привела к возникновению астма-ассоциированной гестационной артериальной гипертензии.

По итогам научной работы мы выявили достоверную прямо пропорциональную связь между дополнительными ингаляциями β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол) и повышением артериального давления в сроке 24 недели беременности (Рисунок 8).

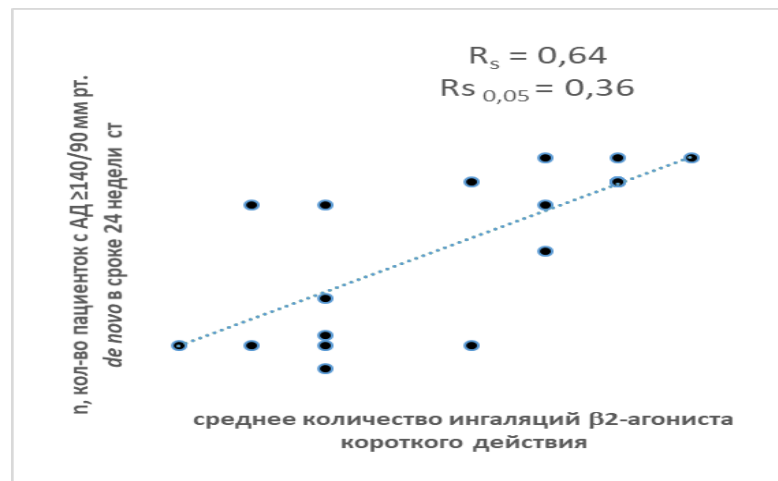


Рисунок 8 – Диаграмма рассеяния наличия корреляции между результатами показателя ингаляций $\beta 2$ -агониста короткого действия и повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. de novo в подгруппе 1Б в сроке 24 недели

Как следует из данных, приведенных на Рисунке 7, недостаточный контроль астмы во время беременности, выраженный в виде увеличенной потребности в приеме ингаляционных препаратов $\beta 2$ -агонистов короткого действия, также как и неоптимальное использование фармакологической группы $\beta 2$ -агонистов короткого действия для экстренной противоастматической терапии у беременных, увеличивали риски возникновения акушерских осложнений (астма-ассоциированная артериальная гипертензия) в сроке 24 недели у ($R_s = 0,64$; $R_{s\ 0,05} = 0,36$).

Гипертензивные расстройства во втором и третьем триместре были дополнены диагностикой поздней формы преэклампсии (ПЭ). Установлено, что ПЭ достоверно чаще встречалась в группе беременных с БА ($p = 0,047$) в сравнении с беременными без аллергических заболеваний. Следует отметить, что в подгруппе 1А с оптимизированным алгоритмом наблюдения и лечения БА не было диагностировано ни одного случая тяжелой ПЭ, диагноз умеренной ПЭ верифицирован у 2 пациенток (6,0 %).

В подгруппе 1Б у пациенток со стандартными методами обследования и наблюдения БА на фоне беременности диагноз умеренной ПЭ был верифицирован у 4-х пациенток (13,3%), а тяжелая форма ПЭ – у 2-х пациенток (6,6%). Умеренная ПЭ диагностирована в сроке 34–35 недель беременности: у 3-х пациенток с недостаточным контролем БА и у одной пациентки с хорошим контролем БА. Тяжелая ПЭ диагностирована в сроках 37-38 недель беременности у 2-х пациенток с отсутствием контроля БА.

В подгруппе 1А достоверно реже встречались симптомы угрожающего выкидыша ($p = 0,044$) в сравнение с когортой беременных в подгруппе 1Б. Симптомы угрожающего выкидыша были выявлены у 12 пациенток (40,0%) в подгруппе 1Б и у 5 пациенток (16,6%) в подгруппе 1А.

Согласно полученным данным не было выявлено статистических различий в сроках родоразрешений. У 90,0% беременных с БА из основной группы произошли срочные роды, у 6 пациенток (10,0%) – преждевременные роды. В контрольной группе у 92,0% беременных произошли срочные роды, у 3-х пациенток (5,0%) – преждевременные роды, а у 2-х пациенток (3,3%) – запоздалые роды.

Нами было отмечено, что частота встречаемости оперативных родоразрешений путем проведения операции кесарева сечения была достоверно выше в группе беременных с астмой ($p = 0,03$), в которой роды завершились оперативно путем проведения операции кесарева сечения у 17 пациенток (28,3%), в группе беременных без верифицированного диагноза БА – операция кесарева сечения проведена у 10 пациенток (16,6%).

При анализе родов у беременных с астмой в подгруппе 1А и 1Б были выявлены статистические различия в методе родоразрешения (Рисунок 9).

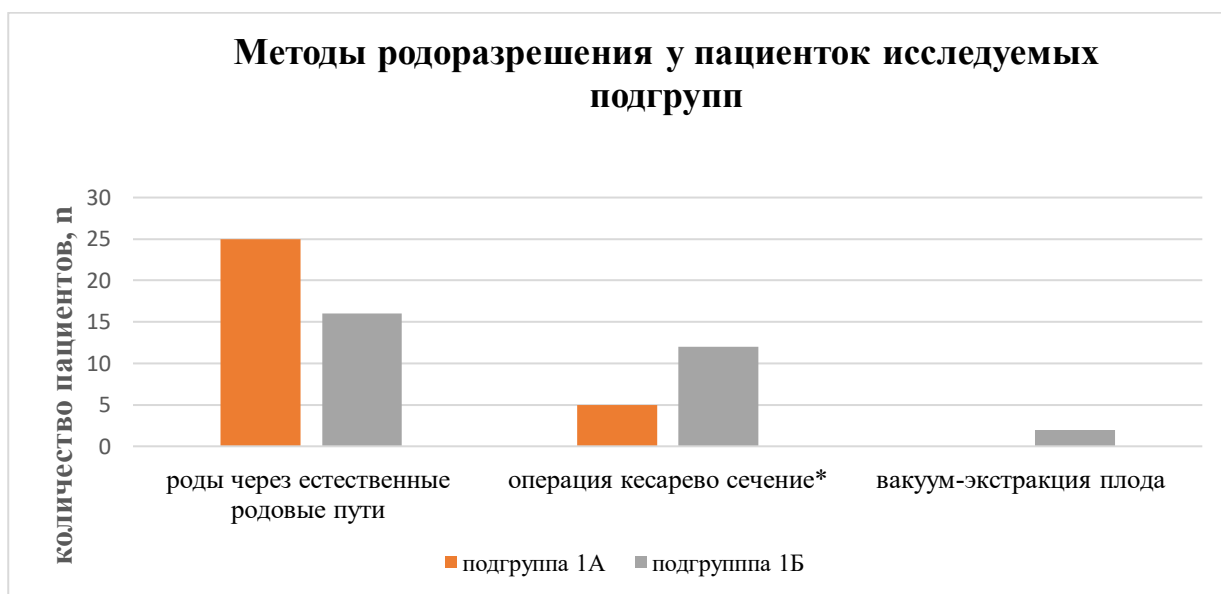


Рисунок 9 – Методы родоразрешения у пациенток в подгруппе 1А и 1Б.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с частотой встречаемости признака в подгруппе сравнения 1Б

При анализе частоты оперативных родоразрешений путем операции кесарева сечения у пациенток в подгруппах 1А и 1Б выявлены статистически значимые достоверные различия ($p = 0,04$). В подгруппе 1А роды завершились путем проведения операции кесарева сечения у 5 пациенток (16,6%), остальные роды закончились рождением плода через естественные родовые пути. В подгруппе 1Б роды закончились путем операции кесарева сечения у 12 пациенток (40,0%). Кроме того, операция кесарево сечение в когорте пациенток 1Б подгруппы была проведена в большинстве случаев по материнским показаниям: тяжелая форма ПЭ – 2 пациентки (16,6%); дискоординация родовой деятельности – 3 пациентки (25,0%); слабость родовой деятельности – 2 пациентки (16,6%). В подгруппе 1Б

двум пациенткам (6,6%) были проведены влагалищные оперативные роды путем наложения вакуум-экстрактора на головку плода в результате упорной вторичной слабости родовой деятельности.

У пациенток с оптимизированным алгоритмом наблюдения и лечения БА показатели массы тела новорожденных были достоверно больше в сравнение с антропометрическими показателями детей, родившихся от матерей с рутинным ведением БА на фоне беременности ($p = 0,002$). Средняя масса тела у детей, родившихся у пациенток из подгруппы 1А, составила – 3440,51 г. В подгруппе пациенток 1Б со стандартными методами обследования и наблюдения БА во время беременности средняя масса тела новорожденных составила – 3020,43 г.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило определить основной принцип современной терапии астмы на фоне беременности – в дополнение к рутинной клинко-функциональной оценки аргументировано внедрение мониторинга воспаления по результатам неинвазивной методики изучения уровня NOex в выдыхаемом воздухе. Скрининговый метод определения биомаркера субклинического воспаления (уровень NOex в выдыхаемом воздухе) в совокупности с тестами уровня контроля астмы и полным анализом риск-факторов ухудшения течения астмы, позволил превентивно подобрать оптимальное гибкое дозирование ингаляционного глюкокортикостероида + β_2 -агониста длительного действия (будесонид + форматерол), что позволило значительно улучшить состояние беременных и снизить количество астма-ассоциированных перинатальных осложнений.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование дает основу для дальнейшей разработки методов, улучшающих течение беременности и перинатальные исходы у пациенток с бронхиальной астмой. Совершенствование предложенных алгоритмов ведения беременности на фоне астмы в сторону персонифицированного комплексного подхода к каждой пациентке должно способствовать дальнейшему снижению астма-ассоциированной акушерской патологии и перинатальной заболеваемости.

Выводы

1. Рутинное наблюдение и стандартные схемы фармакотерапии БА у беременных приводят к ухудшению контроля заболевания в 24 и 35 недель гестации в 40,0 % наблюдений, что коррелирует с возникновением астма-ассоциированных гипертензивных расстройств.
2. Назначение комбинации ингаляционный глюкокортикостероид + β 2-агонист длительного действия (будесонид + форматерол) в режиме гибкого дозирования в системе единого ингалятора согласно разработанному алгоритму является эффективной и безопасной терапией БА, т. к. уменьшает количество дневных и ночных симптомов в 2 раза в сроке 24 недели и в 3 раза в сроке 35 недель гестации в сравнении со стандартной схемой наблюдения и фармакотерапии беременных.
3. Оптимизированная схема лечения и разработанный алгоритм наблюдения беременных с БА позволили уменьшить частоту возникновения гестационной артериальной гипертензии и оперативных родоразрешений путем операции кесарева сечения в 2,5 раза, а также улучшить показатели массы тела новорожденных в 1,5 раза в сравнении со стандартной схемой наблюдения и фармакотерапии беременных.
4. Разработанный нами по итогам научной работы алгоритм ведения беременных с БА основан на применении схемы клинико-функционального контроля заболевания, включающей прием ингаляционного глюкокортикостероида + β 2-агониста длительного действия (будесонид + форматерол) в режиме гибкого дозирования в системе единого ингалятора и мониторинг контроля БА по оценке показателей АСТ-теста, $ОФВ_1$ и уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в I триместре, в сроке 24 и 35 недель беременности с своевременным анализом риск-факторов потери контроля над заболеванием с последующей маршрутизацией пациенток в родильный дом аллергического профиля.

Практические рекомендации

1. Для лечения беременных с БА целесообразно использовать режим фармакотерапии, основанный на применении комбинации ингаляционного глюкокортикостероида + β_2 -агонист длительного действия (будесонид + форматерол) в режиме гибкого дозирования и «по требованию» в системе единого ингалятора.
2. С целью определения уровня контроля БА во время беременности показана балльная оценка дневных и ночных симптомов, проведение специально разработанного тестирования – Asthma Control test (АСТ, ординарная шкала оценки степени контроля БА), а также выполнение инструментальных методов обследования - спирометрия с определением ОФВ₁ и определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в начале I триместра, в сроке 22 и 35 недель беременности.
3. При неконтролируемом течение БА в третьем триместре показана госпитализация в РД аллергического профиля с целью своевременной диагностики и проведения терапии астма-ассоциированных гипертензивных расстройств, нарушений роста плода. Рекомендуется определения уровня контроля БА с назначением оптимального объема фармакотерапии заболевания перед родоразрешением с целью профилактики обострения БА в родах. При положительном эффекте от проводимой терапии (уменьшение дневных и ночных симптомов БА, хороший уровень контроля по шкале АСТ, улучшение показателей ОФВ₁ и уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе) родоразрешение рекомендовано в сроке 38-39 недель беременности.
4. По итогам научной работы разработан алгоритм «Ведение беременных с верифицированным диагнозом бронхиальная астма» для использования в междисциплинарной клинической практике врачами-акушерами-гинекологами и врачами-аллергологами-пульмонологами.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Пащенко, А.А. Современный подход к лечению аллергических заболеваний во время беременности / Е.И. Боровкова, И.М. Боровков, В.И. Королева, А.А. Пащенко // **РМЖ. Мать и Дитя** – 2020. – № 2. – С. 70–76.
2. Пащенко, А.А. Беременность на фоне бронхиальной астмы. Наиболее актуальные вопросы (обзор литературы) / Ю.Э. Доброхотова, Д.С. Фомина, А.А. Пащенко, Т.С. Круглова, Е.Н. Бобрикова // **Проблемы репродукции** – 2021. – Т. 3, № 27 – С. 78–85.
3. Пащенко, А.А. Непредсказуемый сценарий течения аллергических заболеваний респираторной системы у беременных / А.А. Пащенко, Ю.Э. Доброхотова, Д.С. Фомина, М.Г. Пащенко // **РМЖ. Мать и Дитя** – 2022. – № 2 – С. 122–128.
4. Пащенко, А.А. Изучение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у беременных с бронхиальной астмой в качестве мониторинга контроля заболевания и предикции астма-ассоциированных акушерских осложнений / А.А. Пащенко, Ю.Э. Доброхотова, Д.С. Фомина // **Гинекология** – 2024. - № 26. – С. 171–175.
5. Пащенко, А.А. Акушерские осложнения в III триместре беременности у пациенток с бронхиальной астмой / А.А. Пащенко, Ю.Э. Доброхотова, Д.С. Фомина // **РМЖ. Мать и Дитя** – 2024. – № 7. – С. 98–103.