

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Пашенко 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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Доброхотова Юлия Эдуардовна
доктор медицинских наук, профессор
Фомина Дарья Сергеевна
кандидат медицинских наук, доцент

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ	12
У ПАЦИЕНТОК С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Беременность на фоне бронхиальной астмы (БА): современный взгляд на проблему.....	12
1.2. Беременность на фоне персистирующей бронхиальной астмы.....	13
1.3. Способы достижения контроля над симптомами бронхиальной астмы во время беременности.....	21
1.4. Лекарственная терапия БА во время беременности.....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Материалы исследования.....	31
2.2. Общая характеристика пациенток основной группы.....	33
2.3. Анамнестические данные, связанные с БА у пациенток основной группы	35
2.4. Когорта подгруппы 1А (оптимизированный алгоритм наблюдения и лечения БА на фоне беременности)	36
2.5. Когорта подгруппы 1Б (стандартные методы амбулаторного наблюдения и лечения БА)	38
2.6. Методы обследования	39
2.4. Статистическая обработка данных.....	43
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БА У БЕРЕМЕННЫХ С ОПТИМИЗИРОВАННЫМ АЛГОРИТМОМ НАБЛЮДЕНИЯ И ПАЦИЕНТАМИ СО СТАНДАРТНЫМ АМБУЛАТОРНЫМ НАБЛЮДЕНИЕМ.....	44
3.1. Описание полученных результатов.....	44
3.2. Динамика функциональных показателей во время беременности	49
3.2.1. Исследование тенденции показателя объема форсированного выдоха за 1 секунду	49
3.2.2. Течение бронхиальной астмы у беременных в подгруппе 1А на основании показателей уровня контроля заболевания.....	51
3.2.3. Оценка контроля БА по АСТ-тесту у беременных из подгруппы 1Б перед родоразрешением	54
3.2.5. Анализ акушерских осложнений у беременных с бронхиальной астмой	57
3.3. Анализ сроков гестации, частоты и показаний к оперативному родоразрешению у беременных с бронхиальной астмой в исследуемых подгруппах	69
3.4. Антропометрические показатели новорожденных и частота встречаемости недостаточного роста плода	72
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74

ВЫВОДЫ	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94
Приложение А Алгоритм ведения беременных с бронхиальной астмой вне обострения заболевания (с дополнениями)	108
Приложение Б Вопросник для пациента с бронхиальной астмой.....	110
Приложение В Дневники самоконтроля симптомов бронхиальной астмы и мониторинга артериального давления	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Особого внимания в современной клинической практике заслуживает рост аллергических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста, что объединяет одновременно несколько социально-значимых проблем [42; 93]. Бронхиальная астма (БА) – самая частая экстрагенитальная патология дыхательной системы из встречающихся во время беременности, поэтому наблюдение беременности на фоне БА должно быть адаптировано с учетом комбинированных рисков. В своих публикациях Isabella Pali-Schöll и соавт. отмечают увеличение числа женщин с аллергическими заболеваниями в активном репродуктивном возрасте, при наблюдении на фоне беременности процент встречаемости достигает 18,0–20,0%. Подчеркивается, что каждая пятая беременность реализуется на фоне атопии и лидирующие позиции занимает аллергические заболевания с респираторными симптомами, а именно, бронхиальная астма, аллергический ринит, преимущественно опосредованные IgE-зависимым воспалительным каскадом [113]. V. E. Murphy в своих работах отмечает ухудшение течения БА во время гестации у 45,0 % пациентов [105–107]. По данным крупного проспективного исследования Schatz M. Dombrowski M. P. и соавт. ухудшение течение астмы на фоне беременности были выявлено в 30% случаев [126].

Прогнозировать тяжесть течения БА, а также изменение уровня контроля заболевания во время беременности на стадии прегравидарной подготовки невозможно, ввиду непредсказуемости клинического сценария [105; 122].

Современная рациональная фармакотерапия и приверженность к лечению БА на фоне беременности относится к одной из первостепенных задач на пути к улучшению перинатальных и материнских исходов беременности. Вызывает опасение низкая приверженность пациенток к лечению БА основными противоастматическими лекарственными препаратами (ЛП) во время беременности.

В зарубежных исследованиях подчеркивается проблема отказа от фармакотерапии БА во время беременности в 30,0–60,0% случаев, что является одним из факторов развития астма-ассоциированных осложнений и ухудшение течения заболевания [38; 90]. В нашем исследовании 1/3 пациенток в группе сравнения отказались от предложенной на амбулаторном этапе базисной терапии БА. Опасение неблагоприятного воздействия медикаментозных препаратов на будущего ребенка является основной причиной отказа от ранее назначенной терапии заболевания во время беременности.

Реализация концепции персонализированной медицины в данном контексте представляет серьезную междисциплинарную задачу практического акушерства, для решения которой по результатам диссертационной работы была разработана программа 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 беременных пациентов [93; 107–109].

Существуют исследования, свидетельствующие о достоверно связанном увеличении частоты перинатальных осложнений на фоне неконтролируемого течения БА во время беременности, то есть о наличии астма-ассоциированных перинатальных осложнениях. В исследовании Kemppainen M., Lahesmaa-Korpinen A.M. и соавт. оценивались риски перинатальных осложнений при беременности на фоне сопутствующей БА, неконтролируемое течение достоверно связано с увеличением частоты перинатальной смертности, низким весом при рождении, плацентарной недостаточностью, асфиксией новорожденных [84].

В исследовании Meng Wang, Wenbo He и соавт. о связи материнской астмы и повышения артериального давления (АД) представлены выводы о том, что бронхообструктивный синдром связан с развитием гипертензивных расстройств у беременных [137].

Наличие противопоказаний для проведения бронхоконстрикторных тестов во время беременности ограничивает возможность оценки уровня

гиперреактивности бронхов – как дополнительного индикатора активности воспаления. Использование дополнительных неинвазивных методик оценки воспаления без ограничений при беременности и более широкое внедрение мониторинга пиковой скорости выдоха по данным пикфлоуметрии, предусмотренных рекомендуемым алгоритмом (Приложение А) позволит индивидуально и своевременно подобрать противовоспалительную терапию со снижением последующих рисков потери контроля заболевания и развития астма-ассоциированных гестационных осложнений.

Принципы и подходы ведения БА на фоне беременности основываются на достижении и поддержании полного контроля БА с исключением рисков гипоксии у матери. Во время беременности основные задачи фармакотерапии БА дополняются профилактикой астма-ассоциированных осложнений с целью улучшения материнских исходов и профилактики перинатальных заболеваний в последующем.

Степень разработанности темы исследования

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 нового алгоритма ведения беременных на фоне БА в систему практического здравоохранения имеет первостепенное значение для защиты здоровья матери и ребенка.

Цель исследования

Целью исследования явилось улучшение перинатальных исходов 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 динамическую 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 оптимальный алгоритм ведения беременных с бронхиальной астмой, основанный на оптимизированной схеме лечебно-диагностических мероприятий.

Научная новизна 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 клинико-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).

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 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – д.м.н. Лысенко

М. А.), гинекологического отделения Медицинского центра преемобидных 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.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Беременность на фоне бронхиальной астмы (БА): современный взгляд на проблему

По последним опубликованным данным ВОЗ, в 2019 г. в мире насчитывалось 262 млн больных бронхиальной астмой, было зарегистрировано 461 000 случаев летальных исходов заболевания [5; 9; 11].

По мнению экспертов Минздрава РФ, показатель распространенности БА среди взрослого населения зафиксирован как «высокий», и составляет 1 190 917 человек в абсолютных значениях, 1015,9 случаев на 100 000 взрослого населения. Частота встречаемости БА среди взрослого населения составляет 5,6–7,3 % по данным Российского респираторного общества, однако экспертами отмечается проблема гиподиагностики БА в клинической практике врачей общего профиля [5].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, распространенность БА, в том числе тяжелой формы заболевания в несколько раз превышает показатели официальной статистики. Доля пациентов с тяжелой формой заболевания составляет ориентировочно 15,0 % от всех пациентов с БА в РФ [2]. Уровень смертности населения от БА в 2017 г. в РФ составила 1351 человек [16].

Количественный рост аллергических заболеваний в мире в том числе коррелирует с возрастанием атопии среди женщин активного репродуктивного возраста, планирующих беременность. Ведущие эксперты в области изучения БА в своих публикациях подчеркивают, что каждая пятая беременность реализована на фоне атопии, процент встречаемости во время беременности достигает уровня 18–20 % [11; 46; 68].

Хронические респираторные заболевания, опосредованные IgE-зависимым воспалительным каскадом, наиболее распространены в структуре

экстрагенитальных заболеваний дыхательной системы во время беременности [80; 83; 85; 90; 105].

Непредсказуемый сценарий течения БА во время беременности, который невозможно прогнозировать на прегравидарном этапе, является одной из главных проблем в клинической практике врачей акушеров-гинекологов и врачей аллергологов-иммунологов-пульмонологов. Ухудшение течения БА по данным мировой медицинской литературы наблюдается в среднем у 30,0–55,0 % беременных [105; 108; 111; 112; 124]. На этапе современного развития медицины и фармакоиндустрии наличие даже тяжелой формы БА не может являться противопоказанием к беременности, однако в современных опубликованных исследованиях доказана связь влияния БА на течение беременности, то есть наличие астма-ассоциированных акушерских осложнений. Абсолютно доказанными в настоящее время является наличие астма-ассоциированных гипертензивных расстройств [138]. Кроме того, в когорте беременных с БА существует повышенный риск невынашивания беременности, преждевременных родов и нарушения роста плода [85; 90; 92].

Наличие неконтролируемого течения БА на фоне беременности достоверно связано с увеличением частоты перинатальных осложнений: перинатальной смертностью, низким весом при рождении, наличием плацентарной недостаточности, асфиксии новорожденных [33; 54; 63].

1.2. Беременность на фоне персистирующей бронхиальной астмы

Влияние беременности на характер течения БА интенсивно обсуждается в медицинской литературе. Во многих научных публикациях отечественных и зарубежных авторов конца XX и начала XXI века исследователи прогнозировали частоту развития ухудшения БА в зависимости от уровня контроля заболевания до периода гестации, в том числе высказывались предположения о том, что беременность вовсе не влияет на характер течения заболевания [124].

При дальнейшем развитии аллергологии и иммунологии сменился вектор изучения БА, в связи с этим в основополагающем международном документе по исследованию БА в мире – «Глобальная стратегия лечения и профилактики

бронхиальной астмы» появился специализированный раздел по изучению БА «в особых популяциях или в особых условиях, включая когорту беременных». Современные представления о патогенезе и этиологии, актуальные научные исследования и опыт ведения беременности на фоне БА, позволили научному сообществу сделать вывод о необходимости персонифицированного подхода к беременным с БА в следствие возможных перинатальных рисков, обусловленных течением БА, так и ухудшением течения самой БА во время беременности.

Прогнозировать тяжесть течения БА, а также изменение уровня контроля заболевания во время беременности на стадии прегравидарной подготовки невозможно, ввиду непредсказуемости клинического сценария. Отсутствие лабораторных и клинических возможностей прогнозирования течения заболевания во время беременности на этапе прегравидарной подготовки – один из самых актуальных вопросов современной аллергологии-иммунологии и изучения экстрагенитальной патологии в акушерстве.

Ведущие эксперты в области изучения астмы подчеркивают непредсказуемый клинический сценарий течения БА у беременных даже в группе пациенток с достаточным контролем симптомов БА до наступления беременности. Изменение уровня контроля БА на фоне беременности происходит по трем основным клиническим сценариям: регресс симптомов; отсутствие изменений в характере течения заболевания и утяжеление бронхообструкции во время гестации. V. E. Murphy в своих работах отмечает ухудшение течения БА у 45,0 % пациентов [103–105].

В исследованиях Schatz M., Dombrowski M. P. и соавт. было проанализировано течение БА на фоне беременности у 1739 пациенток, течение БА ухудшилось в 30,0 % случаев и улучшилась в 23,0 % случаев во время беременности [123].

В исследования Kwon H. L. и соавт. ухудшение БА во время беременности отмечено в 56,0 %, больше половина случаев неконтролируемого течения БА на фоне беременности зафиксировано в третьем триместре – 52,3%, Kim S., Kim J.,

Park S. Y. и соавт. отметили тяжелое неконтролируемое течение БА и развитие астматического статуса у беременных в 5,3% [85].

Выводы самых ранних исследований течения БА на фоне беременности свидетельствовали о высокой частоте встречаемости перинатальных и акушерских осложнений. Результаты многочисленных исследований позволяют достоверно констатировать связь между патофизиологическими механизмами системных реакций при БА и возникающими в следствии этого акушерскими и перинатальными осложнениями. На основании доказанного факта прямого влияния неконтролируемого течения БА на развитие акушерских осложнений в клинической практике введен наиболее приемлемый термин «астма-ассоциированные» осложнения беременности.

В исследовании Kemppainen M., Lahesmaa-Korpinen A.-M. и соавт. оценивались риски перинатальных осложнений при беременности на фоне сопутствующей БА: неконтролируемое течение заболевания достоверно связано с увеличением частоты перинатальной смертности (приводятся значения скорректированного отношения шансов – доверительный интервал [ДИ]): 1,24 (95%-й ДИ 1,05–1,46), низким весом при рождении 1,29 (95%-й ДИ 1,21–1,37), плацентарной недостаточностью 1,32, (95%-й ДИ 1,24–1,40), асфиксией новорожденных 1,09 (95%-й ДИ 1,02–1,17) [84].

Обращают на себя внимание исследования, в которых приведены доказательства повышения АД у беременных с БА. Увеличивается количество научных работ, посвященных проблеме БА и повышения АД во время беременности выше 140/90 мм рт. ст. de novo приведены результаты метаанализа, в которых БА ассоциировалась с высоким риском развития гипертензивных расстройств во время беременности: повышение уровня артериального давления во время беременности (2,00; 95%-й ДИ 1,52–2,63); развитие гестационной артериальной гипертензии (1,45; 95%-й ДИ 1,29–1,63); развитие преэклампсии или эклампсии (1,28; 95%-й ДИ 1,25–1,32); развитие преэклампсии (1,43; 95%-й ДИ 1,31–1,57); развитие эклампсии (1,56; 95%-й ДИ 1,13–2,15) [138]. Согласно теории сосудистых повреждений, при ПЭ высокий уровень ФНО α , эндотелина-1, фактора активации тромбоцитов, фактора

Виллебранда, продуктов перекисного окисления липидов, провосполительных цитокинов IL-1, IL-6 – можно рассматривать как дисбаланс сосудистой регуляции, приводящей к активации эндотелия [76; 137]. Патофизиологические механизмы воспалительной активности при БА с преобладанием Th2- профиля цитокинов и активацией гуморального иммунитета дополняют картину патогенеза сосудистого повреждения эндотелия, увеличивая тем самым риски возникновения астма-ассоциированных гипертензионных расстройств [57; 68; 83].

В некоторых научных работах доказана связь между инициацией аллергических механизмов в ответ на воздействие триггеров и развитии реакции гиперчувствительности первого типа с активацией тучных клеток, метаболизмом арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути с последующим выделением ПГ. Возрастающая чувствительность рецепторов к эндогенным простагландинам ПГЕ2 и F2a во время физиологически протекающей беременности еще больше увеличивает риск прерывания беременности у пациенток с астмой [104; 109].

При неконтролируемом течении БА возникает гипоксия матери с последующим вовлечением системы мать – плацента – плод и развитием ПН. Описанные в медицинской литературе механизмы стрессовой реакции плода в ответ на ПН заключаются в увеличении концентраций плодового РКТГ и последующим выбросом плодового АКТГ с образованием в надпочечниках дегидроэпиандростерона (предшественника эстрогенов) [4]. Повышенная афинность рецепторов в матке к утеротоникам во время беременности, в том числе к плодovому эстрогену, дополняет картину патофизиологического механизма прерывания беременности [102; 107].

Научные работы Akarachkova E. S и соавт. дополняют научные данные о защитных механизмах плацентарного фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа типа 2 (11 β -HSD2), активирующегося в ответ на воздействие материнско-перинатального стресса с развитием гипоксии и нарушением маточно-плацентарного кровотока. Появление высоких концентраций 11 β -HSD2 в плодovом кровотоке преобразуют молекулы материнского кортизола в неактивный метаболит, ослабляя и практически нивелируя патофизиологическое стероидное воздействие на рост и

развитие плода [4]. Однако воздействие хронического материнско-перинатального стресса, возникающего в результате неконтролируемого течения БА у беременных, снижает активность защитного механизма фермента 11β -HSD2 примерно на 90,0 %. На основании патофизиологического объяснения сниженной активности защитного механизма фермента 11β -HSD2 у пациентов с неконтролируемой БА во время беременности можно объяснить высказанный V. E. Murphy и соавт. парадокс женщин, не получающих адекватной фармакотерапии БА и имеющих более высокий риск развития гипотрофии плода, нежели рождение маловесных детей, обусловленного фармакологическим воздействием противоастматических лекарственных препаратов. «V. E. Murphy и соавт. констатировано возрастание на 24,0 % частоты случаев незрелости плода по отношению к сроку гестации при отсутствии адекватной терапии заболевания; относительный риск рождения плода с весом более 4 кг при неконтролируемой астме был достоверно снижен (0,84; 95%-й ДИ 0,74–0,96), кроме того увеличивался риск рождения плода с весом < 2500 г (1,50; 95%-й ДИ 1,28–1,75)» [103; 105].

В исследованиях Kim S и соавт. обнаружена связь неконтролируемого течения БА и оперативных родоразрешений путем операции кесарева сечения на 27,1 % по сравнению с общим количеством оперативных родов путем операции кесарева сечения в контрольной группе беременных без верифицированных аллергических заболеваний [84].

Во время беременности иммунная система претерпевает ряд изменений, предотвращающих отторжение генетически чужеродного эмбриона путем супрессии цитотоксических механизмов, реализуемых в основном за счет персистенции Th1-иммунного ответа. Изменение спектра цитокинов во время беременности осуществляется через активацию трофобласта, продуцирующего ХГЧ. В результате действия ХГЧ на желтое тело образуется комплекс «прогестерон + прогестерониндуцированный блокирующий фактор» (ПИБФ), усиливающий выработку ИЛ-4 $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитами [45; 76; 72]. Децидуальные клетки с рецепторами к клеткам NK и Т-клеткам после взаимодействия с молекулами CD1d трофобласта вырабатывают Th2-тип цитокинов [45; 58].

Для наиболее распространенных фенотипов БА установлено увеличение концентраций интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-5, идентичные изменения цитокинного профиля обнаружены при реализации физиологической беременности с изменением Th1/Th2-равновесия и увеличением концентраций Th2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10). Однако, ряд выдвинутых научных теорий о «доминировании» Th2-иммунного ответа с активацией гуморального иммунитета для реализации успешной беременности были опровергнуты в последние годы [20; 31].

В настоящее время установлено, что успешная беременность ассоциирована с наличием высокодифференцированного уровня молекулярно-биологической перестройки иммунной системы в целом с участием регуляторных звеньев иммунитета. В частности, доказана роль Т-регуляторных клеток (T-regs) с осуществлением Th17-опосредованного контроля процессов локальных воспалительных реакций. Снижение концентраций Th17-стимулирующих цитокинов ИЛ-23, ИЛ-1 β и ИЛ-6 и преобладание Т-регуляторных клеток (T-regs) создает необходимое Th17/T-regs – иммунное равновесие для реализации успешной беременности и профилактики процессов локального воспаления и, как следствие, профилактики развития окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции.

Кроме того, установлено, что в миометрии и клетках плода преобладают рецепторы ИЛ-1 β , который участвует в активации универсального ядерного фактора транскрипции κB (NF- κB), контролирующего экспрессию циклооксигеназы 2-го типа, рецептора окситоцина, матриксной металлопротеиназы-9, влияющих на запуск своевременных или преждевременных родов [47; 58; 77; 113].

Результаты новейших научных исследований на тему этиологии и патофизиологии преэклампсии (ПЭ) позволили выделить две клинические формы этой нозологии – раннюю и позднюю [57; 137; 138]. Кроме того, многими врачами-исследователями высказано мнение о совершенно различном этиопатогенезе ранней и поздней ПЭ, следовательно, аргументирован вывод о существовании на самом деле двух разных нозологий, требующих совершенно иных клинических подходов. Ранняя

форма ПЭ связана с недостаточной инвазией трофобласта, проявляющейся в неполноценном процессе конверсии спиральных артерий. Патогенез поздней формы ПЭ не связан с данным механизмом и, следовательно, нарушенным процессом ремоделирования спиральных артерий. Поздняя форма ПЭ ассоциирована с дезрегуляцией иммунных, гуморальных, эндокринологических процессов в ответ на декомпенсацию течения основного соматического, то есть экстрагенитального заболевания у матери и, в следствие этого, последующими провоспалительными процессами в фетоплацентарном комплексе (ФПК) с реализацией иммунного дисбаланса. Учитывая доказанную биологическую роль динамического равновесия всех звеньев адаптивной иммунной системы в период гестации, экстрагенитальные заболевания, ассоциированные с изменениями в иммунной системе, должны рассматриваться как риск развития осложнений в структуре ФПК [77; 138].

Неконтролируемое воспаление при БА привносит дополнительный вклад в процесс дезадаптации иммунной системы, нарушая процессы Th17/T-regs – иммунного равновесия [75; 77]. Возрастающая в следствие этого концентрация Th17-стимулирующих цитокинов ИЛ-23, ИЛ-1 β и ИЛ-6 активирует процесс локальных воспалительных реакций. Современные результаты научных исследований подтверждают связь нарушенного равновесия Th17/T-regs и развития гипертензивных расстройств при беременности, риска преждевременных родов. Увеличение концентраций провоспалительных цитокинов: ФНО α и ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 запускают патологические механизмы в системе фетоплацентарного комплекса, усиливая процесс воспалительного повреждения, дополняя картину эндотелиальной дисфункции [77; 78; 137].

Новейшие научные исследования патогенеза гипертензивный расстройств при беременности направлены на изучение патогномоничных провоспалительных интерлейкинов и доказывают роль иммунологического дисбаланса в структуре единого фетоплацентарного комплекса и развития «больших акушерских синдромов». Доказана корреляция между высокими концентрациями ИЛ-6 и ИЛ-8 в лабораторных исследованиях и развитием ПЭ [21; 57; 58; 137].

Внимание исследователей направлено на выявление новых лабораторных маркеров ПЭ. Проблемы научного поиска и лабораторного исследования концентраций интерлейкинов в крови у беременных с гипертензивными расстройствами заключается в высокой гетерогенности индивидуальных показателей в полученных результатах исследований в отечественной и мировой практике. Некоторыми исследователями в своих научных работах высказано мнение о том, что при тяжелых формах ПЭ организм тормозит функциональную активность нейтрофилов со снижением синтеза лактоферрина. В противном случае их избыточная функция приведет к неконтролируемым повреждениям эндотелия. Механизм ограничения активности нейтрофилов показан в недавних исследованиях: нейтрофилы, стимулированные лактоферрином, супрессируют синтез Th1 цитокина – интерферона-гамма, но усиливают продукцию Th2 цитокина – ИЛ-10, ключевого противовоспалительного цитокина при беременности [45; 47; 54; 58].

В недавних публикациях приведены данные о связи низких концентраций ИЛ-10 и персистенции тяжелой ПЭ, в очередной раз доказана роль иммунологического дисбаланса и соматических патологиях, затрагивающих иммунную систему и возможную связь неконтролируемой провоспалительной активности в система фетоплацентарного комплекса и развития гипертензивных нарушений во время беременности [58; 105; 108; 137].

На основании опубликованных исследований о патофизиологическом и молекулярном механизме развития гипертензивных нарушений во время беременности, результатов многоцентровых метаанализов, можно сделать заключение о неоспоримой биологической роли иммунного механизма дизрегуляции при БА, который может выступать в качествеотягчающего фактора провоспалительной цитокиновой активности на фоне существующего дефекта инвазии трофобласта с эндотелиальной дисфункцией в патогенезе ранней формы ПЭ или выступить в роли самостоятельного этиологического фактора развития астма-ассоциированных гипертензивных осложнений во второй половине беременности [45; 57; 58; 108; 138].

1.3. Способы достижения контроля над симптомами бронхиальной астмы во время беременности

Существует несколько классификаций БА, отражающих выраженность симптомов и степень контроля заболевания. Предложенная в национальных клинических рекомендациях классификация БА по степени тяжести, представленная в Таблице 1, проводится на основании клинической картины у пациентов с впервые выявленной БА, однако может быть адаптирована для беременных с ранее верифицированным диагнозом [20; 28].

Таблица 1 – Классификация БА в зависимости от тяжести симптомов

Характеристики	Интермиттирующая БА	Легкая персистирующая БА	Персистирующая БА средней тяжести	Тяжелая персистирующая БА
Дневные симптомы	Реже 1 раза в неделю	Чаше 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день	Ежедневные симптомы; ежедневное использование КДБА	Ежедневные симптомы; ограничение физической активности
Ночные симптомы	Не чаще 2 раза в месяц	Не чаще 2 раз в месяц	Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю	Частые ночные симптомы
Обострения	Обострения короткие	Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон	Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна	Частые обострения
Функциональные показатели	ОФВ или ПСВ $\geq$ 80% от должного	ОФВ или ПСВ $\geq$ 80% от должного	ОФВ или ПСВ 60–80% от должного	ОФВ или ПСВ $\leq$ 60% от должного
Разброс ПСВ	Разброс ПСВ или ОФВ $<$ 20%	Разброс ПСВ или ОФВ 20–30%	Разброс ПСВ или ОФВ $>$ 30%	Разброс ПСВ $>$ 30%

Наиболее актуальной и удобной для использования в клинической практике является оценка степени тяжести и уровня контроля БА у беременных по данным M. Schatz и M. Dombrowski 2009 г., представленная в Таблице 2 [124].

В клинической практике степень тяжести и уровень контроля БА в первую очередь должен оцениваться ретроспективно в зависимости от объема проводимой базисной терапии, необходимого для контроля симптомов заболевания и снижения риска обострений. Отмечено, что ночные приступы БА и легочная дисфункция

обычно поддаются коррекции достаточно быстро, но требуется длительное время для снижения гиперчувствительности дыхательных путей [1; 8; 29].

Таблица 2 – Оценка степени тяжести и уровня контроля бронхиальной астмы у беременных

Параметр	Уровень контроля БА		
	хорошо контролируемая	частично контролируемая	неконтролируемая
Частота симптомов	Менее 2 раз в неделю	Более 2 раз в неделю	Постоянные симптомы в течение 24 ч
Количество ночных пробуждений	Менее 2 раз в месяц	1–3 раза в неделю	Более 4 раз в неделю
Использование короткодействующих β_2 -агонистов для контроля БА	Менее 2 раз в неделю	Более 2 раз в неделю	Несколько раз в течение 24 ч
ОФВ ₁ или ПСВ от должного показателя пациента	Более 80 %	60–80 %	Менее 60 %
Количество обострений, требующих применения системных глюкокортикостероидов	0–1 в течение последних 2 мес.	Более 2 в течение последних 12 мес.	Более 2 в течение последних 12 мес.

В некоторых клинических исследованиях отражено, что субъективное улучшение в результате противоастматической терапии предшествует изменению основных показателей ФВД для контроля симптомов БА – объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) [29]. Некоторыми исследователями доказано что, не смотря на улучшение легочной функции в результате лечения ИГКС, которая происходит в среднем через 3 месяца, гиперчувствительность дыхательных путей снижается только в течение года [6; 13; 95; 97].

Период времени, характеризующейся утратой контроля над БА нередко тоже оказывается довольно вариабельным. Довольно часто в клинической практике появление симптомов БА предшествует изменению в показателях основных инструментальных тестов контроля, например, изменению показателей ПСВ, поэтому при анализе отдельных показателей контроля БА возрастает риск переоценки степени контроля над заболеванием, а значит возрастает риск тяжелых обострений и летальности [91].

Таким образом уже несколько десятилетий в клинической практике получило распространение оценка контроля БА, основанная в первую очередь на характеристике фармакологической группы и дозировке лекарственных препаратов необходимых для достижения контроля над симптомами БА [20; 40; 91].

Целью клинического исследования GOAL было продемонстрировать возможность полного достижения контроля над симптомами БА с помощью лечение определенной группой противоастматических препаратов (ИГКС + ДДБА) [1; 28].

С этой же целью каждый год публикуются обновленные отчеты, составленные экспертами GINA [91]. В обновленном отчете по диагностике и лечению БА в 2022 г. разработан новый «Ступенчатый контроль симптомов и профилактика возможных рисков осложнений в будущем», представленный на Рисунке 1.

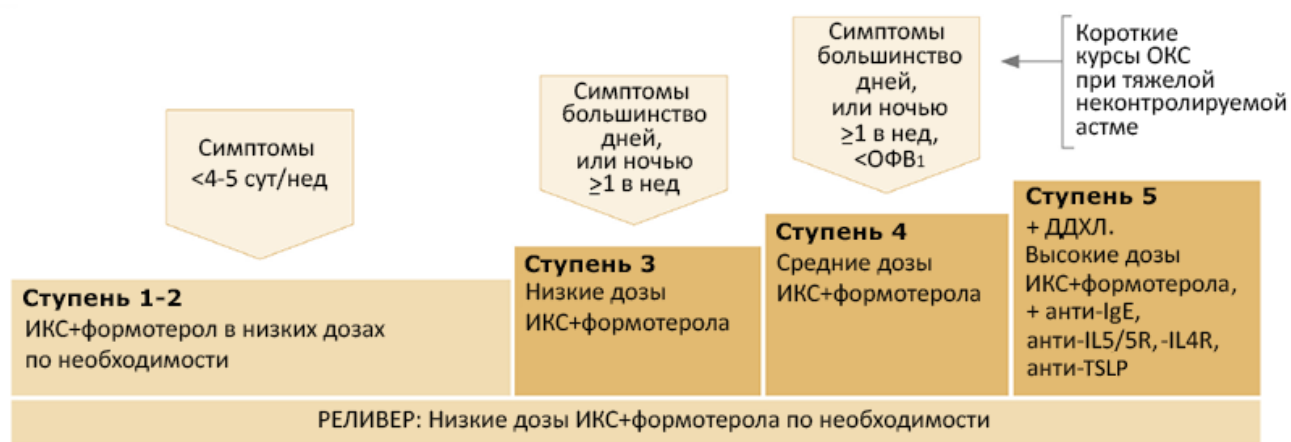


Рисунок 1 – Ступенчатый контроль симптомов БА, основной протокол (GINA 2022 год)

Пациентки, у которых отмечено легкое интермиттирующее течение БА по классификации GINA 2022 г., имеют нормальную функцию внешнего дыхания с ОФВ_1 и/или ПСВ более 80,0 % от должных значений (разброс показателей менее 20,0 %), характеризуются полным отсутствием симптомов астмы, или возможны следующие варианты:

- кратковременные симптомы реже 1 раза в неделю;
- короткие обострения без ограничения физической активности;
- ночные симптомы менее 2 раз в месяц.

Пациентки с более частыми симптомами, нуждающиеся в медикаментозном купировании симптомов БА, должны рассматриваться как имеющие персистирующую БА, они нуждаются в более тщательном контроле течения беременности.

Поскольку достижение полного контроля над симптомами БА является ключевой целью лечения, на первое место выходит использование в клинической практике сразу нескольких мультифункциональных инструментов [1; 10; 13]. Вышеупомянутые категориальные методы оценки (шкала «Ступенчатый контроль симптомов GINA 2022 г., шкала «Оценка степени тяжести и уровня контроля бронхиальной астмы у беременных») дополнены в клинической практике ординарными шкалами (шкалы ACQ, АСТ и др.).

Некоторыми исследователями подчеркивается, что категориальные методы оценки контроля над астмой предполагают наличие «нейтральной зоны», в которую входят пациенты, у которых контроль над БА не является ни хорошим, ни плохим [10]. Использование ординарных шкал в клинической практике решает проблему «нейтральной зоны» благодаря презентации контроля над заболеванием в виде непрерывной числовой переменной. Необходимо отметить, что определение БА легкой степени тяжести находится на стадии рассмотрения и разработки новых принципов диагностики экспертами GINA с 2021 года, т. к. во многих исследованиях выявлена корреляция между легким течением БА и риском частых тяжелых обострений. В обновленном отчете 2022 года эксперты советуют по возможности избегать в клинической практике термин «легкая астма», при его использовании напоминать о риске серьезных обострений и необходимости лечения ИГКС [91].

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что беременность рассматривается как самостоятельный фактор риска обострения БА наряду с

неконтролируемым течением заболевания, использованием высоких доз КДБА [37; 40; 51].

Кроме того, выделяют некоторые другие факторы риска ухудшения течения заболевания (триггеры):

- экспозицию домашних аллергенов (клещи домашней пыли, тараканы, животные, грибы);
- экспозицию средовых аллергенов (пыльца растений), ассоциированные с сезоном пыления в конкретной географической зоне;
- наличие коморбидности: повышенный ИМТ до беременности, пищевая аллергия и риносинусит;
- воздействие воздушных поллютантов и курение табака.

Экспертами GINA отмечается повышенная восприимчивость беременных с БА к вирусным респираторным инфекциям, которые могут спровоцировать обострения симптомов заболевания, в связи с этим актуален вопрос вакцинации беременных в рамках профилактики ухудшения течения БА [91].

Принимая во внимание все известные триггеры и факторы риска осложнений БА, наличие приверженности и правильной техники ингаляций в совокупности с оценкой симптомов БА, основанной на результатах инструментально-лабораторных методов и контроле заболевания, достигнутом на той или иной степени фармакологического лечения экспертами GINA разработана диаграмма.

1.4. Лекарственная терапия БА во время беременности

Контроль симптомов и профилактика возможных осложнений БА осуществляется согласно ступенчатой терапии [5; 8; 91]. В обновленном отчете по диагностике и лечению БА врачами-экспертами «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» опубликован основной протокол ступенчатой терапии БА в зависимости от степени контроля заболевания.

Беременные с легким интермиттирующим течением БА по классификации GINA 2022 г., то есть с полным отсутствием симптомов заболевания и с нормальной функцией внешнего дыхания с ОФВ₁ и/или ПСВ более 80 % от

должных значений (разброс показателей менее 20,0 %), находятся на 1-2-й ступенях контроля БА. Основной протокол лечения БА представлен на Рисунке 2. Допускается вариант наличия кратковременных симптомов реже 1 раза в неделю без или в сочетании с наличием ночных симптомов БА менее 2 раз в месяц. Пациентки с диагностированной легкой интермиттирующей БА получают терапию препаратами-реливерами для купирования приступов БА с режимом дозирования «quantum satis» («по потребности»).

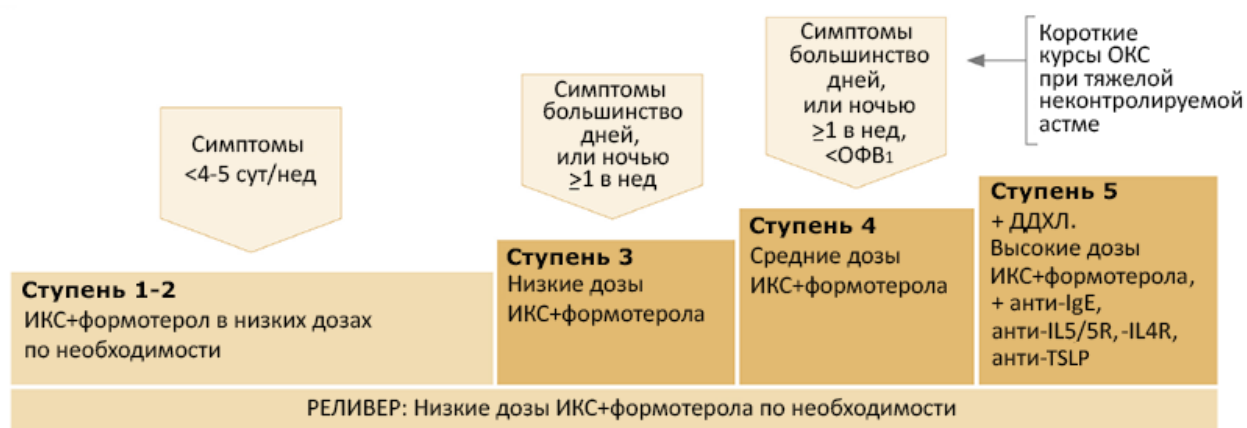


Рисунок 2 – Основной протокол лечения БА (GINA 2022 год)

Пациентки с более частыми симптомами, нуждающиеся в медикаментозном купировании симптомов БА, должны рассматриваться как имеющие персистирующую БА и нуждаются в более тщательном контроле течения беременности с назначением базисной терапии БА основными противоастматическими препаратами.

Необходимо отдельно рассмотреть вопрос терапии БА с использованием режима монотерапии агонистов β_2 -адренорецепторов короткого действия (КДБА). На протяжении нескольких лет экспертами GINA постулируется принцип постепенного отказа от применения КДБА в режиме «по потребности» (препарат-реливер).

В рекомендациях экспертов GINA 2021 г., где впервые режим использования фиксированной комбинации ИГКС и формотерола в низких дозах в качестве базисной терапии и терапии «по потребности» (препарат-реливер) рекомендован на 1-2-й ступенях в основном, то есть в предпочтительном протоколе лечения БА

[40; 91]. Однако в отечественной клинической практике все еще достаточно большое количество пациентов находится по-прежнему на терапии КДБА как в режиме «по потребности», так и с целью базисной терапии в противоречии с протоколами лечения БА по GINA 2022 г. Как было упомянуто ранее, беременность рассматривается как самостоятельный фактор ухудшения течения БА, и в совокупности с известными проблемами достижения полного контроля БА во время беременности [40; 79].

Длительная монотерапия ИГКС сопровождается назначением высоких дозировок стероидов в сравнении с комбинированной терапией препаратами ИГКС + ДДБА, при которой возможно снижение «стероидной нагрузки» без потери эффективности терапии и контроля заболевания. Уменьшение «стероидной нагрузки» может улучшить приверженность к терапии в когорте беременных.

На территории РФ представлены следующие ИГКС: будесонид, флутиказон, беклометазон с разной формой доставки. Рекомендованные эквивалентные дозы препаратов описаны в Таблице 3. Они были определены эмпирически, поэтому следует учитывать индивидуальные особенности пациента (ответ на терапию) при выборе и смене ИГКС.

Таблица 3 – Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии БА у взрослых и подростков старше 12 лет (по GINA 2020 г.)

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазон (ДАИ, стандартный размер частиц)	200–500	> 500–1000	> 1000
Беклометазон (ДАИ, ультрамелкий размер частиц)	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид (ДПИ)	200–400	> 400–800	> 800
Флутиказон (ДАИ, стандартный размер частиц)	100–250	> 250–500	> 500
Флутиказона фураат (ДПИ)	100	100	200

Отдельно отмечено, что применение ДДАХ не рекомендовано в качестве монотерапии (т.е. без ИГКС) из-за повышенного риска тяжелых обострений.

На пятой ступени в дополнение к комбинации ИГКС + формотерол и ДДАХ назначается биологическая терапия тяжелой астмы. Термин «биологические препараты» применяется по отношению к лекарственным средствам,

производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное блокирующее действие основных молекул иммунологической реакции.

В отчете GINA 2022 сообщено о том, что использование кромонов (недокромил натрия и кромогликат натрия) и стабилизаторов тучных клеток в качестве противоастматической терапии недостаточно эффективно и не входит в стандарты медикаментозного лечения БА, а применение системных форм ГКС не рекомендуется в качестве базисной терапии. Средства доставки лекарств при БА представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Средства доставки лекарств при БА (возрастные приоритеты)

<i>Средство</i>	<i>Комментарии</i>
Дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ)	Сложно координировать момент вдоха и нажатия на клапан баллончика (особенно в детском возрасте). Около 80 % дозы оседает в ротоглотке, необходимо полоскание полости рта после каждой ингаляции с целью снижения системной абсорбции
ДАИ, активируемый вдохом	Применение данного средства доставки показано пациентам, не способным координировать момент вдоха и нажатия на клапан обычных ДАИ
Порошковый ингалятор (ПИ)	При правильной технике использования эффективность ингаляции может быть выше, чем при применении ДАИ. Необходимо полоскать полость рта после каждого применения
Спейсер	Использование спейсера снижает оседание препарата в ротоглотке, позволяет применять ДАИ с большей эффективностью, в случае наличия маски (в комплекте со спейсером), может быть использован у детей младшего возраста
Небулайзер	Оптимальное средство доставки ЛС для использования в специализированных отделениях и отделениях интенсивной терапии, а также при оказании неотложной помощи, так как требует наименьших усилий от пациента и врача

Современная медикаментозная терапия БА у беременных соответствует принципам, указанным в протоколе GINA 2022 г., и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

В соответствии с анализом Национального исследования профилактики врожденных дефектов и аномалий развития плода, использование ЛП для лечения БА не было связано с большинством рассмотренных пороков развития, однако выявлен умеренный риск применения высоких доз бронходилататоров из группы КДБА в отношении нескольких врожденных дефектов скелетной системы [78]. Основные препараты из фармакологической группы ДДБА (салбматерол и формотерол)

относятся к категории безопасности С по FDA. Однако в нескольких исследованиях доказано отсутствие тератогенного действия ДДБА в сочетании с ИГКС – основной комбинацией фармакологических препаратов для лечения БА [63; 79].

В фармакологической группе ИГКС наиболее безопасным ЛП для применения у беременных по данным нескольких крупных рандомизированных и многоцентровых международных исследований в настоящее время остается будесонид, единственный из всех противоастматических препаратов относящейся к категории FDA-B.

В результате анализа безопасности применения ингаляционных форм введения будесонида в качестве базисной терапии БА у беременных в период с 1995–1997 гг. по данным Шведского реестра были выявлены статистически недостоверные различия по частоте встречаемости пороков развития у новорожденных. Частота встречаемости пороков развития зарегистрировано на уровне 3,5 % (получены статистически недостоверные различия по частоте встречаемости показателя – аномалии развития плода). Второй этап исследования был проведен в период с 1995–1998 гг. В течение всего периода исследования было зарегистрировано около 300 000 родоразрешений, при этом у 207 пациенток терапия ИГКС проводилась в течение всего периода гестации. По данным второго этапа исследования врачами-экспертами не было выявлено клинически значимых различий по антропометрическим показателям новорожденных у пациенток с терапией будесонидом в сравнение с показателями всех родившихся детей, зарегистрированных в Шведском реестре в данный период исследования [83]. Кроме того, не было зарегистрировано статистических различий по частоте встречаемости мертворождений и многоплодных беременностей в исследуемых группах. Результаты исследования повлияли на заключение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и присвоение будесониду категории безопасности – В [92].

По результатам другого обсервационного исследования, целью которого была оценка безопасности и эффективности применения будесонида у 2968

пациенток во время беременности, не было выявлено перинатальных осложнений, связанных с нарушением роста плода и перинатальной смертности [102].

Системные ГКС с парентеральным методом доставки действующего вещества отнесены экспертами FDA к категории C по классификации безопасности. Преднизолон характеризуется минимальным проникновением через плацентарный барьер из-за низкой проникающей способности. Данная характеристика определяет наиболее частое применение преднизолона в качестве ургентного препарата в терапии обострения БА у беременных [95].

Введение в клиническую практику биологических препаратов изменили терапевтические подходы к лечению тяжелой БА, однако применение их во время беременности до сих пор ограничено. Недавно была обнародована позиция европейской ассоциации аллергологов иммунологов о недостаточном количестве доказательств безопасности использования биологической терапии у беременных. Опубликованы данные применения омализумаба (анти-IgE) во время беременности, самое большое завершившееся когортное клиническое исследование EXPECT, в результате которого был сделан вывод, что частота встречаемости врожденных аномалий развития новорожденных (открытый аортальный проток, открытое овальное окно) не были связаны с применением омализумаба у пациенток во время беременности. В заключении исследователями сделан вывод об отсутствии доказательств повышенного риска серьезных врожденных аномалий среди беременных, получавших данный препарат [132].

В настоящий момент активно продолжаются исследования безопасности применения биологических препаратов в когорте беременных в нескольких действующих реестрах клинических исследований, в связи с чем данная диссертационная работа представляется крайне актуальной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе родильного дома, филиал ГБУЗ ГKB № 52 (кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), заведующая кафедрой профессор, доктор мед. наук, заслуженный врач РФ Доброхотова Ю. Э.) и Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГKB № 52 (руководитель – главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог ДЗМ, доцент, кандидат мед. наук, Фомина Д. С.) с октября 2020 по апрель 2023 год.

Данное исследование являлось простым открытым сравнительным и включало проспективный этап исследования в когорте пациентов с оптимизированным алгоритмом наблюдения и лечения БА на фоне беременности и ретроспективный анализ в когорте пациентов со стандартным амбулаторным наблюдением и лечением БА на фоне беременности. Исследование проведено с целью разработки, оптимизации и внедрения в клиническую практику алгоритма ведения беременных с БА различной степени тяжести, направленного на улучшение перинатальных исходов. Дизайн исследования представлен на Рисунке 3.

В соответствии с поставленными целями и сформулированными задачами диссертационной работы в исследование включено 120 беременных, которые были разделены на следующие клинические группы:

Группа 1 – 60 пациентов с верифицированным диагнозом БА.

Из них подгруппу 1А составили 30 пациентов с оптимизированным алгоритмом наблюдения и лечения БА на фоне беременности. Данная группа анализировалась в рамках проспективного этапа исследования.

Программа наблюдения беременных, включенных в подгруппу с оптимизированным алгоритмом наблюдения включала обследование на сроке 6-8 недель беременности; контроль заболевания на сроке гестации 22–24 недели и

решение вопроса о методе и сроке родоразрешения в родильном доме филиал ГКБ № 52 на сроке 34–36 недель беременности.

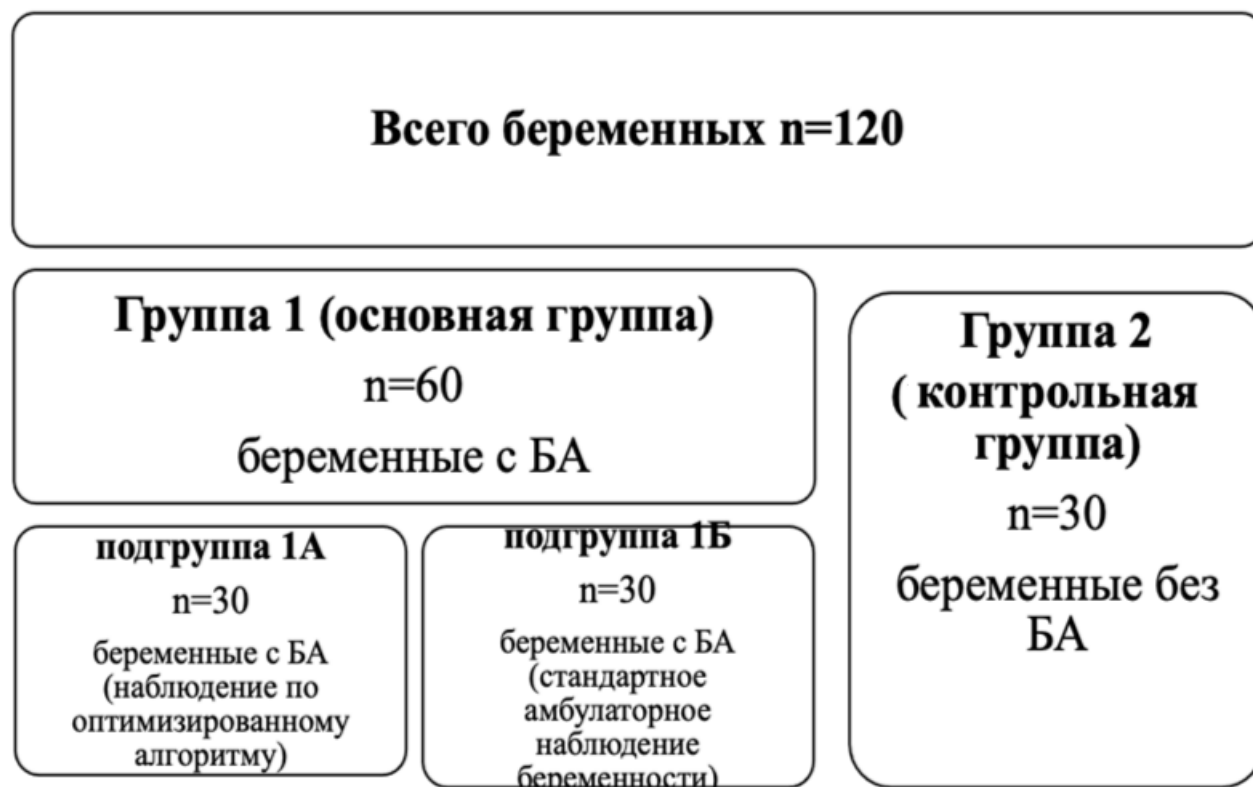


Рисунок 3 – Дизайн исследования

Мониторинг предполагал внеплановые визиты в рамках индивидуального плана ведения пациенток.

Подгруппа 1Б включала пациентов со стандартными методами амбулаторного наблюдения и лечения БА на фоне беременности – 30 пациентов.

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, филиал ГБУЗ ГКБ № 52.

Группа 2 – 60 пациентов без верифицированного диагноза БА и других аллергических заболеваний. Все пациентки из группы 2 проходили были

родоразрешены в родильном доме, филиал ГБУЗ ГKB №52 Департамента здравоохранения города Москвы.

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 ГKB № 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 ГKB № 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 ГKB №52.

2.2. Общая характеристика пациенток основной группы

В результате сравнительного анализа между исследуемыми подгруппами 1А (оптимизированный метод наблюдения и терапии бронхиальной астмы) и 1Б (амбулаторное наблюдение за беременностью на фоне БА в ЛПУ ДЗ города Москвы) не наблюдалось достоверных различий по возрасту.

Средний возраст в первой группе беременных с оптимизированным методом наблюдения и лечения БА представлен на Рисунке 4. Он составил 30,16 лет, а в подгруппе беременных со стандартными методами амбулаторного наблюдения и лечения БА – 29,03 лет.

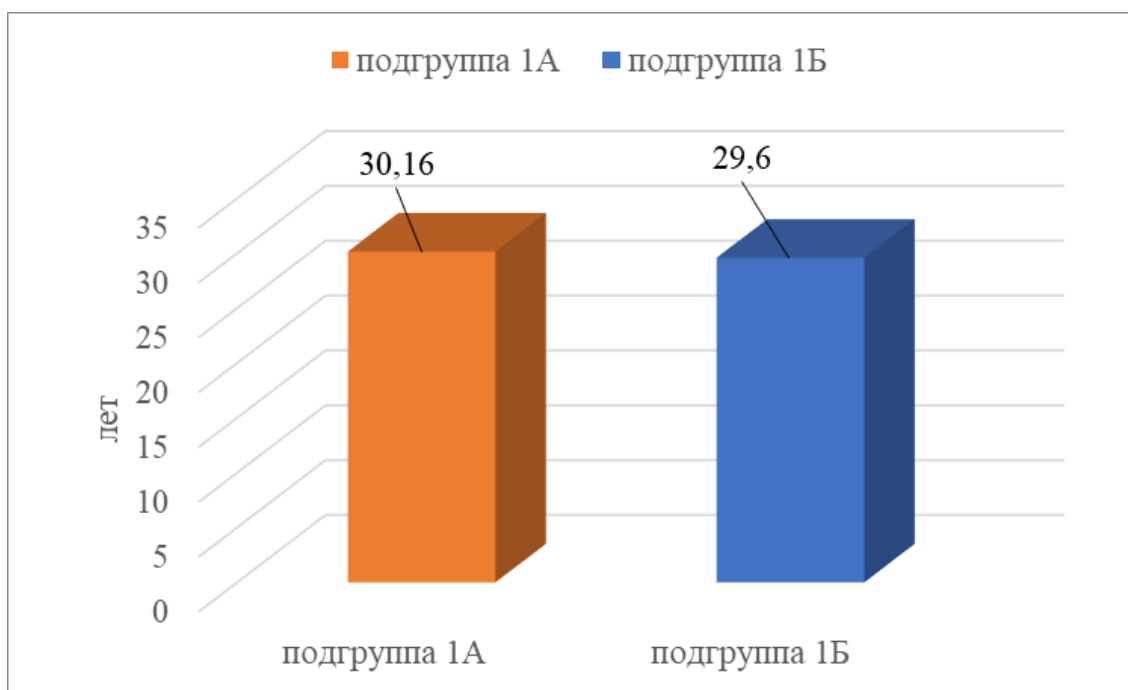


Рисунок 4 – Сравнительный анализ между исследуемыми подгруппами по возрасту

Распределение беременных по возрастным группам представлено на Рисунке 5.

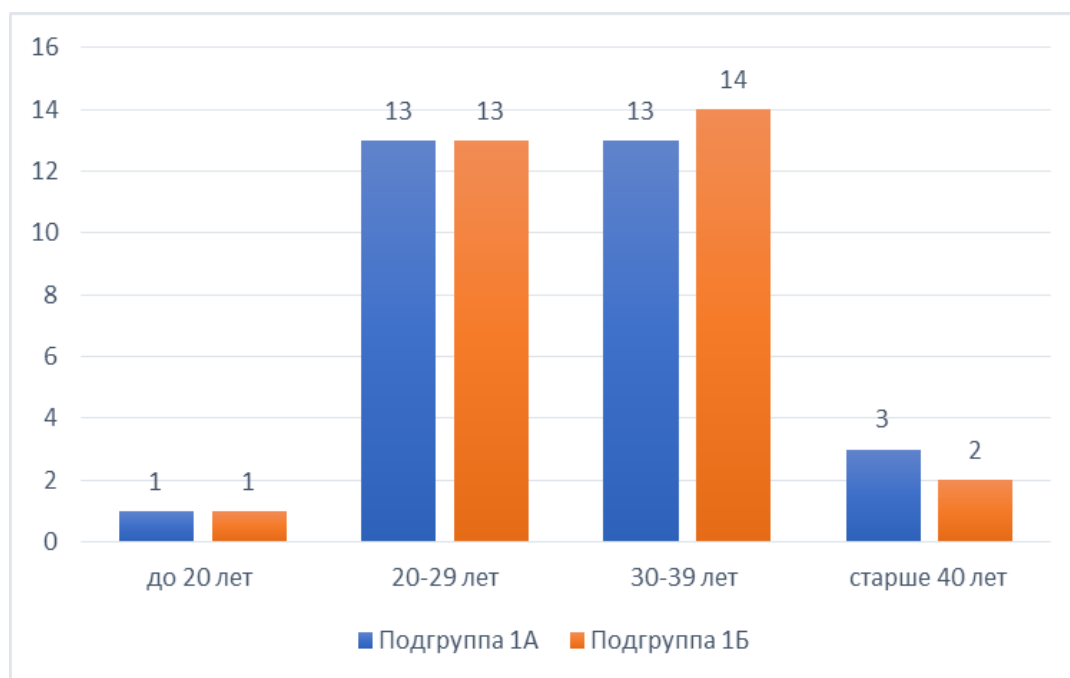


Рисунок 5 – Распределение по возрастным группам

По нашим данным наибольшее количество пациенток с БА находились в возрасте от 20 до 39 лет в обеих исследуемых подгруппах.

2.3. Анамнестические данные, связанные с БА у пациенток основной группы

При помощи, специально разработанной нами анкеты проведен анализ аллергологического анамнеза беременных из основной группы методом анкетирования (Приложение Б). Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям представлена в Таблице 5. По данным акушерского анамнеза подгруппе 1А выявлено 15 повторнобеременных, в подгруппе 1Б – 17 повторнобеременных.

Таблица 5 – Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям

Группы больных	Количество пациентов	% во всей группе больных БА
Группа 1 (основная) (n = 60)	37	61,6
Подгруппа 1А		

БАЛТ(и) (n = 1)	1	3%
БАЛТ(п) (n = 12)	8	22%
БАСТ (n = 9)	6	16%
БАТТ (n = 8)	5	13,5%
Подгруппа 1Б		
БАЛТ(и) (n = 5)	2	5%
БАЛТ(п) (n = 8)	4	11%
БАСТ (n = 11)	6	16%
БАТТ (n = 6)	5	13,5%

По данным анкетирования проведен анализ течения БА во время предыдущих беременностей. Ухудшение течения БА зарегистрировано в 50,0 % случаев в обеих подгруппах (подгруппа 1А – 9 пациенток; подгруппа 1Б – 7 пациенток), отсутствие изменений в течение БА в 41,0 % случаев в подгруппе 1А и в 43,0 % случаев в подгруппе 1Б.

Распределения пациенток по степени тяжести и уровню контроля БА в подгруппе 1А проводилось согласно национальным клиническим рекомендациям и классификации М. Schatz и М. Dombrowski 2009 г.

Инициально учитывались клинические и функциональные лабораторные параметры, а также суррогатный неинвазивный маркер воспаления – фракция оксид азота в выдыхаемом воздухе (NOex).

2.4. Когорта подгруппы 1А (оптимизированный алгоритм наблюдения и лечения БА на фоне беременности)

В подгруппе 1А поэтапно проводилась оценка основных параметров и анамнестических данных, связанных с БА с целью верификации степени тяжести и уровня контроля заболевания. Активность заболевания оценивалась по выраженности патогномичных симптомов БА (наличие дневных симптомов затрудненного дыхания, кашля, одышки; количество ночных пробуждений в течение 7 дней, ограничение физической активности). Уровень контроля БА оценивался по результатам проведения Asthma Control test (АСТ, ординарная шкала оценки степени контроля БА).

Методом определения ФВД выбрано проведение спирометрии с пробой бронхолитика и последующей оценкой функциональных показателей. Функциональная оценка показателей включала проведение исходно и в динамике ФВД и была дополнена проведением пикфлоуметрии с оценкой простого индекса вариабельности ПСВ.

Проведен анализ медикаментозного лечения и его объема (ступень по GINA 2022 г с использованием таблицы эквивалентных доз ИГКС) необходимого для достижения и поддержания оптимального уровня контроля заболевания. Суррогатный маркер воспаления в дыхательных путях был представлен NOex в выдыхаемом воздухе, с целью определения динамики течения активности воспаления и степени тяжести бронхообструкции.

На момент диагностирования беременности мы получили следующее распределение пациенток по степени тяжести и уровню контроля заболевания: БАЛТ – 13 пациенток (43,3 %); БАСТ была верифицирована у 9 беременных (30,0 %), БАТТ была диагностирована в 8 случаях наблюдений (26,6 %).

Все пациентки из 1А подгруппы (n = 30) с момента определения беременности были переведены на терапию ИГКС+ДДБА. В качестве ИГКС выбрано действующее вещество – будесонид, относящийся к категории FDA-B. В качестве ДДБА использовалось действующее вещество – формотерол. Комбинация БУД/ФОР назначалась как в режиме «по требованию», так и в режиме базисной терапии БА на фоне гестации. Комбинация препаратов использовалась в режиме «единого ингалятора» на протяжении всей беременности.

Объем терапии на момент определения беременности учитывался исходя из классификации ступенчатой терапии GINA 2022 с использованием таблицы эквивалентных доз ИГКС необходимого для достижения и поддержания оптимального уровня контроля заболевания. Среди пациенток 1А подгруппы в 8 случаях была верифицирована БАТТ. Кроме того, в 2 случаях пациенткам с БАТТ до беременности инициирована биологическая терапия препаратом омализумаб (гуманизированное моноклональное IgG₁ каппа антитело).

2.5. Когорта подгруппы 1Б (стандартные методы амбулаторного наблюдения и лечения БА)

Учитывая аллергоанамнез и оценку медицинской документацию, мы получили следующее распределение пациенток по степени тяжести и уровню контроля заболевания: БАЛТ – 13 пациенток (43,3 %); БАСТ была верифицирована у 11 беременных (36,6 %), БАТТ была диагностирована в 6 случаях наблюдений (20,0 %).

Ретроспективная оценка степени контроля БА по данным медицинской документации на момент определения беременности показала, что у 9 беременных (30,0 %) не был достигнут полный контроль течения бронхиальной астмы.

В Таблице 6 представлена характеристика пациенток по степени тяжести и контроля БА в подгруппе 1Б на момент определения беременности.

Среди беременных с легкой персистирующей бронхиальной астмой было диагностировано две пациентки с частично-контролируемым течением заболевания.

Таблица 6 – Характеристика пациенток по степени тяжести и контроля БА в подгруппе 1Б на момент определения беременности

Бронхиальная астма. Распределение по степени тяжести заболевания	Абс. количество пациентов	% во всей подгруппе больных БА	Уровень контроля симптомов БА		
			контролиру емая	частично- контролируемая	неконтролиру емая
БАЛТ (и)	5	16,6	5	–	–
БАЛТ (п)	8	26,6	6	2	–
БАСТ	11	36,6	6	4	1
БАТТ	6	20,0	4	2	–

Уровень контроля и степень тяжести БА на момент начала беременности определялось исходя из получаемого объема лекарственной терапии (ступень по GINA 2022 с использованием таблицы эквивалентных доз иГКС) необходимого для достижения и поддержания оптимального уровня контроля заболевания, а также по результатам наличия в медицинской документации проведения тестирования по шкале Asthma Control test и ФВД.

2.6. Методы обследования

По данным медицинской документации у всех беременных из основной группы до начала исследования был установлен диагноз «бронхиальная астма». В ходе диссертационного исследования применялись различные методы обследования.

Общее клиническое исследование

На амбулаторном этапе в женской консультации всем пациенткам проводилось стандартное обследование согласно Приказу № 1130н Минздрава РФ от 20.10.2020 г. и Клиническим Рекомендациям «Нормальная беременность» 2020 года, включающее в себя клинический анализ крови (с подсчетом количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и СОЭ); общий анализ мочи; биохимический анализ (общий белок, общий билирубин, креатинин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), мочевины); исследование системы гемостаза (АЧТВ, тромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген); исследование на инфекции (определение антител к бледной трепонеме в крови, определение антител класса М, G к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) 1, 2, к антигену вирусного гепатита В и С). В I, II и III триместре проводилось ультразвуковое исследование матки и плода, генетическое исследование с определением биохимических маркеров пороков развития плода (на сроке 11-13,6 недель).

Профилактика и лечение гипертензивных расстройств и преэклампсии (ПЭ) соответствовали стандартам специализированной медицинской помощи при отеках, протеинурии, гипертензивных расстройствах и ПЭ во время беременности, родов и послеродового периода.

Оценка клинических симптомов

На протяжении всего периода лечения все пациенты вели дневник самоконтроля БА, в котором фиксировали продолжительность и выраженность симптомов бронхиальной астмы (приступы удушья в течение суток, ночные пробуждения, потребность в симптоматической терапии). Дополнительно производилась запись результатов утреннего и вечернего измерения ПСВ (Приложение В) и значения артериального давления (АД) в течение дня. Контроль дневников осуществлялся на плановых визитах к врачу.

Динамика дневных и ночных симптомов БА, а также потребность в симптоматической терапии оценивалась по результатам суммарной оценки баллов за неделю до второго промежуточного визита на сроке 10-12 недель гестации, за неделю до промежуточного визита № 3 в 22-24 недели беременности и за последнюю неделю лечения во время четвертого визита в сроке 34-35 недель с целью определения срока и метода оптимального родоразрешения.

Степень выраженности симптомов БА оценивалась по шкале, которая отдельно учитывает дневные и ночные проявления.

Шкала ночных симптомов:

- 0 – симптомов не было;
- 1 – симптомы вынудили проснуться один раз или встать раньше, чем обычно;
- 2 – симптомы вынудили проснуться два раза и чаще;
- 3 – симптомы вынудили бодрствовать большую часть ночи;
- 4 – симптомы не давали спать всю ночь.

Шкала дневных симптомов:

- 0 – симптомов не было;
- 1 – симптомы были в течение одного короткого промежутка времени;
- 2 – симптомы отмечались в течение двух или более коротких периодов в течение дня;
- 3 – симптомы отмечались большую часть дня и не влияли на повседневную активность;
- 4 – симптомы отмечались большую часть дня и сильно влияли на повседневную активность.

Аллергологический анамнез

Методом анкетирования с использованием специально разработанной нами анкеты (Приложение Б) проводился тщательный анализ анамнеза пациенток. В ходе него устанавливалась возможность наследственной предрасположенности к возникновению аллергического заболевания БА, определялся возраст дебюта, длительность и варианты проводимой ранее терапии БА. Помимо этого, мы выявляли

предположительные группы или единичные аллергены, которые могли бы обусловить возникновение заболевания, доказав аллергический генез БА у больных.

Специальные лабораторные методы обследования

Определение уровней общего IgE в сыворотке крови

Количественно уровень общего IgE в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов «IgE общий-ИФА БЕСТ» производства компании «ВЕКТОР-БЕСТ» в соответствии с инструкцией производителя. Нормальные показатели общего IgE в сыворотке крови у взрослых составляют от 15 до 140 МЕ/мл (по данным клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ ГKB № 52).

Измерение содержания эозинофильного катионного протеина (ЕСР) в сыворотке крови

Определение содержания ЕСР в сыворотке крови пациентов проводили иммунохемилюминесцентным методом на приборе «UniCAP 100» (производство Швеция) с применением реагентов для определения ЕСР в сыворотке крови согласно инструкции производителя. Содержание ЕСР в сыворотке крови здоровых лиц составляет до 15 мкг/мл (по данным клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ ГKB № 52).

Методы оценки контроля БА

Оценка клинико-функционального контроля БА включала: оценку динамики ночных и дневных симптомов, скрининговый метод оценки уровня NOex в выдыхаемом воздухе в дополнение к показателям спирометрии (ОФВ₁), результатам АСТ-тестирования.

Вопросник «АСТ» (Asthma Control Test) – тест контроля пациента над астмой, который состоит из пяти вопросов. Ответы на вопросы представлены в виде 5-ти бальной шкалы. По итогам максимальное значение теста составляет 25 баллов (полный контроль над БА), а минимальное менее 20 (неудовлетворительный контроль).

Морфологическое исследование плацент

Исследование плацент проводилось по стандартизированной схеме (Милованов, 1999), которая включает в себя макроскопический анализ, вырезку материала и гистологическое изучение в три этапа.

При макроскопическом анализе оценивались размер последа, масса, цвет, наличие кальцинатов и кровоизлияний, особенности пуповины и ее длина. После этого проводилась выборочная вырезка материала: 6 кусочков плацентарной ткани (2 – из краевой, 2 – из центральной и 2 из парацентральной), а также срединная часть пуповины и спираль из оболочек.

Весь материал по общепринятой схеме заливали парафином, окрашивали гематоксилин-эозином и подвергали стандартному исследованию. Парафиновые срезы красили по Ван-Гизону. По совокупности величин массы плода, плаценты, степени ее зрелости или незрелости, выраженности компенсаторных реакций и инволютивных изменений определяли степень плацентарной недостаточности. В гистологических препаратах производили подсчет диаметра ворсин, количества капилляров, синцитиальных узелков, синцитио-капиллярных мембран и толщины фето-плацентарного барьера путем проведения морфометрического анализа.

Определение оксида азота в выдыхаемом воздухе

Оксид азота в выдыхаемом воздухе определялся при помощи портативного прибора для определения NO_x («NIOX MONO», «Aerocrine AB», производство Швеция). Данный прибор, рекомендованный к использованию Европейским респираторным и Американским торакальным обществами, функционирует на базе электрохимического сенсора, перекалиброванного на ограниченное количество измерений и не требующего дополнительной калибровки. При измерении достаточно одного правильно выполненного дыхательного маневра. Как показали исследования, три измерения NO_x, сделанные на обычном хемилюминесцентном газоанализаторе, соответствуют одному измерению на NIOX MONO. Пределы измерения NO_x с помощью прибора NIOX MONO от 5 до 300 ppb, а аналитическая и клиническая точность метода составляет < 3 ppb при уровне NO_x < 30 ppb и < 10 % при NO_x > 30 ppb соответственно. Прибор снабжен сенсорным экраном для

управления, дисплеем для результатов и памятью, рассчитанной на 1500 измерений.

Измерения проводились в утренние часы. До проведения спирометрии пациент соблюдал все необходимые ограничения. Перед исследованием прибор прогревали в течение 30 минут. Для каждого измерения использовали специальные одноразовые бактериально-вирусные фильтры-загубники. Пациента просили взять прибор в руки, затем сделать полный спокойный выдох и плотно обхватить загубник фильтра губами, сделать спокойный глубокий вдох через прибор, после чего спокойно и достаточно медленно выдохнуть в трубку. Выдох должен выполняться с определенной силой, составляющей давление выдоха 10-20 см водного столба, чтобы поддержать скорость воздуха на уровне 50 мл/сек.

Продолжительность выдоха составляла не менее 10 секунд. Правильность выполнения маневра можно было видеть с помощью анимации на экране прибора. Для каждого измерения требовалось около 2 минут. При неправильно выполненном выдохе прибор не фиксирует результат и просит повторить маневр.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBM SPSS 23. По всем исследуемым показателям в каждой группе были подсчитаны параметры распределения (среднее значение, стандартное отклонение, частотный анализ). Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.

Показатели, представленные в номинативной шкале, оценивались с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи-квадрат Пирсона. С целью статистического связи между исследуемыми признаками и оценки тесноты установленной связи с помощью количественно выраженного коэффициента применялся непараметрический корреляционный анализ (коэффициент ранговой корреляция Спирмена). Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ОПТИМИЗИРОВАННЫМ АЛГОРИТМОМ НАБЛЮДЕНИЯ И ПАЦИЕНТАМИ СО СТАНДАРТНЫМ АМБУЛАТОРНЫМ НАБЛЮДЕНИЕМ

3.1. Описание полученных результатов

Согласно предложенному дизайну было проведено сравнительное исследование течения БА на фоне беременности в когорте пациенток с оптимизированным алгоритмом наблюдения и лечения БА согласно предложенному алгоритму в подгруппе 1А и пациентов со стандартным амбулаторным наблюдением и лечением БА в подгруппе 1Б. Помимо оценки акушерских осложнений и перинатальных исходов беременности, оценивалась эффективность и безопасность проводимого лечения (комбинации БУД/ФОР базисно и «по требованию») в подгруппе 1А и сравнение с режимом стабильного дозирования в подгруппе 1Б (будесонид в качестве базисной терапии и фармакотерапии КДБА в режиме «по требованию»). Сравнительный анализ частоты встречаемости акушерских осложнений и перинатальных исходов также был проведен между основной группой пациенток с БА и группой сравнения у беременных без аллергической заболеваний.

В подгруппе 1Б динамика дневных и ночных симптомов оценивалась ретроспективным анализом медицинской документации и опросом пациенток об их симптомах БА в установленные сроки гестации (12, 24 и 35 недель беременности).

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» отмечена достоверная отрицательная динамика среднего балла суммы дневных и ночных симптомов в сроке 24 недели гестации ($p = 0,0011$) и в сроке 35 недель беременности ($p = 0,0032$).

Отрицательная динамика дневных и ночных симптомов БА у пациенток в подгруппе 1Б сопровождалась 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 $p = 0,028$).

Наличие отрицательной динамики дневных и ночных симптомов БА у беременных из подгруппы 1Б представлено на Рисунке 6 и напрямую связано с назначением субоптимальной противовоспалительной терапии БА препаратами ингаляционными глюкокортикостероидами.

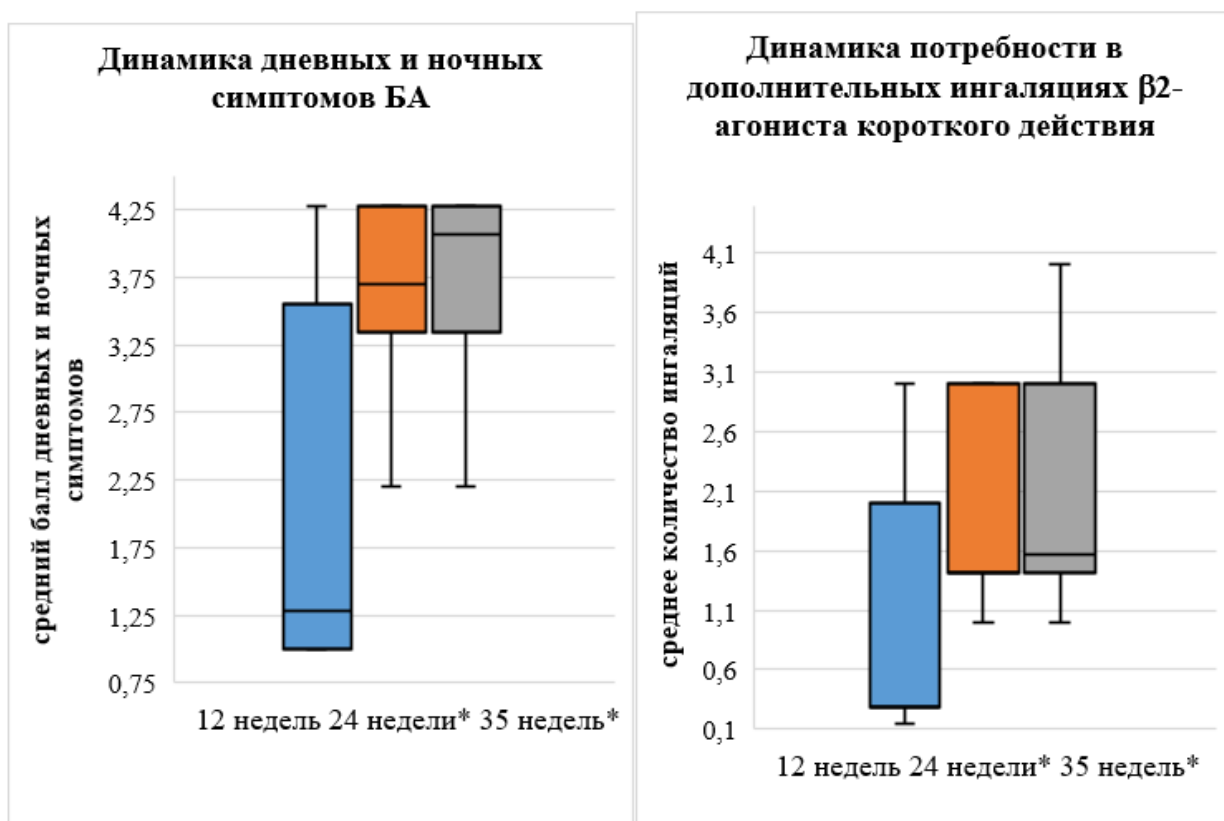


Рисунок 6 – Динамика дневных, ночных симптомов и потребность в ингаляциях для купирования симптомов БА у пациенток в подгруппе 1Б в сроках беременности 12, 24 и 35 недель

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

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

Пациенткам в подгруппе 1А была назначена комбинация ингаляционный глюкокортикостероид + β 2-агонист длительного действия (будесонид + формотерол) в режиме гибкого дозирования в системе единого ингалятора. Оптимальная дозировка действующего вещества подбиралась на основании показателей АСТ-теста, ОФВ₁ и уровня экспираторного FeNO и определением условий вероятности дестабилизации течения основного заболевания по разработанному алгоритму наблюдения и ведения беременных с БА.

Было выявлено, что у беременных в подгруппе 1А, получавших комбинированную базисную терапию (будесонид + формотерол) в режиме гибкого дозирования и в режиме «по требованию» в системе единого ингалятора, зарегистрированы существенные улучшения вариабельности проявлений бронхообструкции в течение суток. Характерное сокращение среднего балла суммы дневных и ночных симптомов достоверно значимо определялась в сроке 24 недели беременности ($p = 0,0025$), так и в сроке 34–35 недель ($p = 0,0011$).

Положительный тренд к сокращению выраженности проявлений бронхообструкции в течение суток у беременных в основной подгруппе коррелировал с более редким использованием комбинированных препаратов ИГКС+ДДБА в качестве терапии «по требованию» в сроке 24–25 недель беременности ($p = 0,025$), так и в сроке 34–35 недель беременности ($p = 0,01$).

В исследовании проводилось сравнение динамики течения БА у пациенток в подгруппе 1Б и 1А по показателям среднего балла суммы дневных и ночных симптомов. На Рисунке 7 представлено сопоставление вариабельности проявлений бронхообструкции в течение суток и необходимость экстренного использования противоастматических препаратов в подгруппе 1А. Выявлены достоверные различия между средними баллами суммы дневных и ночных симптомов БА в сроке 24 недели ($p = 0,002$) и 35 недель беременности ($p < 0,001$). На Рисунке 8 представлено сопоставление вариабельности проявлений бронхообструкции в течение суток у беременных в подгруппе 1Б и 1А в сроке 24 недели и 35 недель беременности.

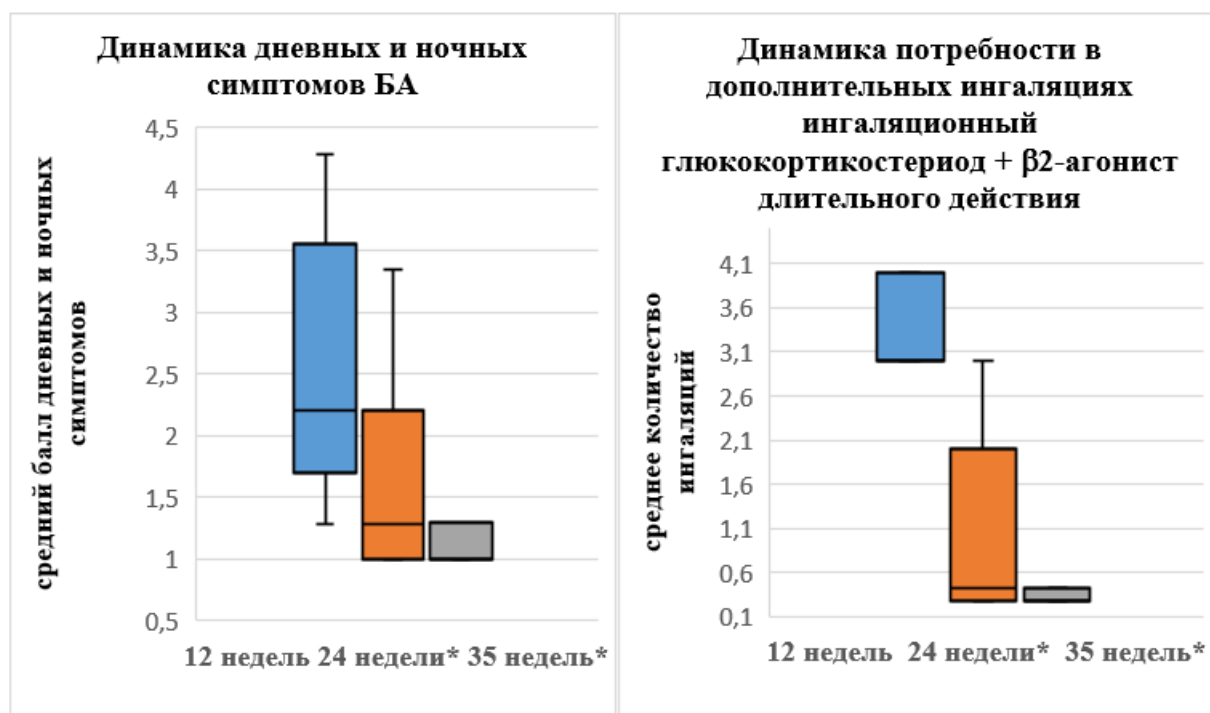


Рисунок 7 – Сопоставление вариабельности проявлений бронхобструкции в течение суток и необходимость экстренного использования противоастматических препаратов в подгруппе 1А

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно показателей I триместра

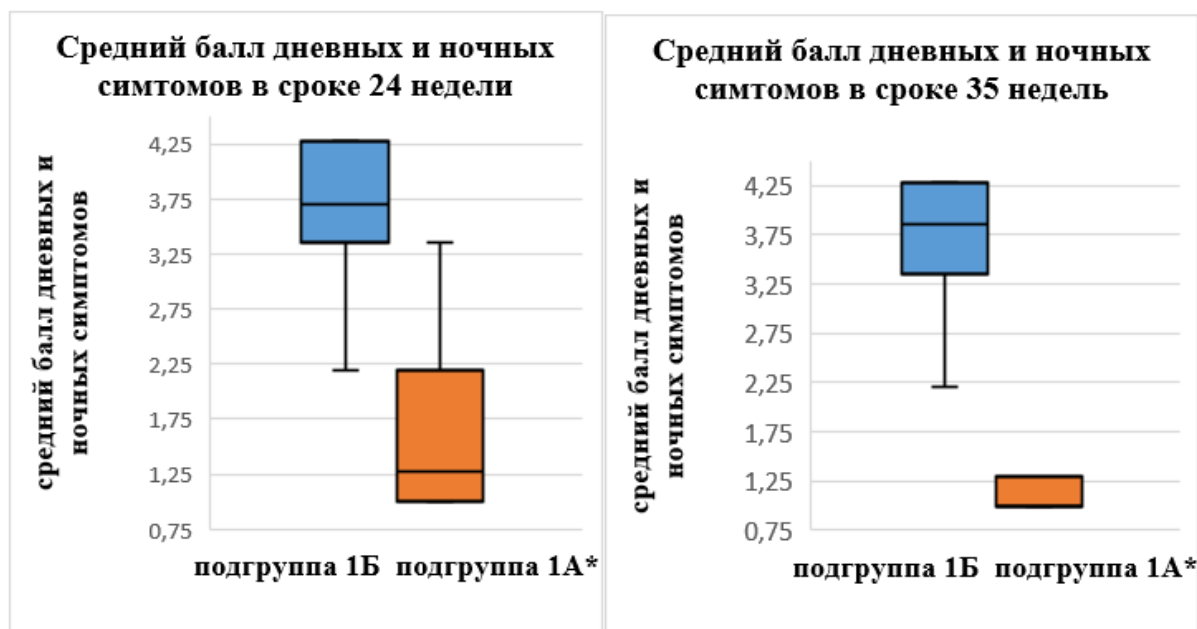


Рисунок 8 – Сопоставление вариабельности проявлений бронхообструкции в течение суток у беременных в подгруппе 1Б и 1А в сроке 24 недели и 35 недель беременности

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

Принимая во внимание показатели среднего балла дневных и ночных симптомов у пациенток в двух сравниваемых подгруппах, а также показатель потребности в дополнительных ингаляциях, можно отметить, что у пациенток на новом способе ведения беременности в большинстве случаев диагностировано управляемая форма заболевания и редкая частота выявления симптомов бронхообструкции.

Для выявления взаимосвязи результатов среднего балла ночных и дневных симптомов и повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. *de novo* в сроке 24 недели (наличие гестационной артериальной гипертензии) и в сроке 35 недель у беременных из подгруппы 1Б применялось исследование коэффициента рангового соотношения. Принципиальное для клинической практики соотношение выявлено между результатами среднего балла дневных и ночных симптомов БА у пациенток из подгруппы 1Б и возникновения астма-ассоциированной гестационной артериальной гипертензии в сроке 24 недели с помощью непараметрического корреляционного анализа ($R_s = 0,77$ $R_{s\ 0,05} = 0,36$) (Рисунок 9).

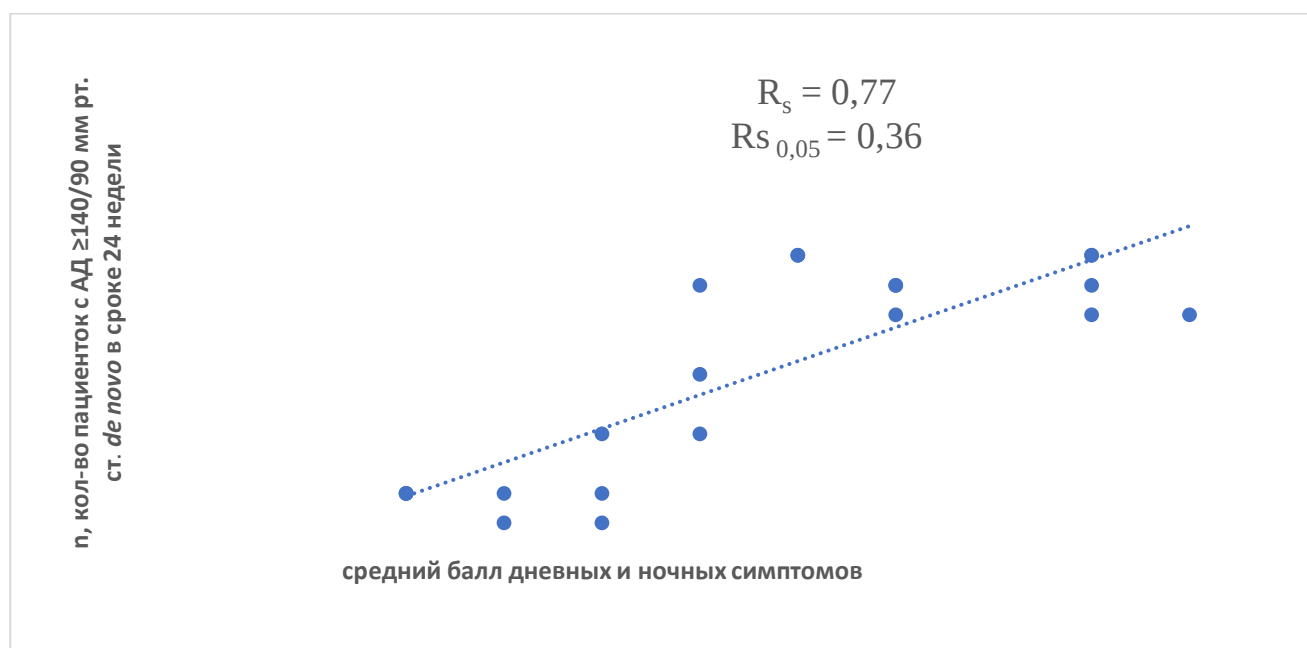


Рисунок 9 – Диаграмма рассеяния наличия корреляции между результатами среднего балла дневных и ночных симптомов БА и повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. *de novo* в подгруппе 1Б в сроке 24 недели

Определена достоверная прямо пропорциональная связь между дополнительными ингаляциями $\beta 2$ -агониста короткого действия (сальбутамол),

отражающей недостаточный контроль БА во время беременности, и повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. *de novo* в сроке 24 недели у пациенток из подгруппы 1Б ($R_s = 0,64$ $R_{s_{0,05}} = 0,36$). Она представлена на Рисунке 10.

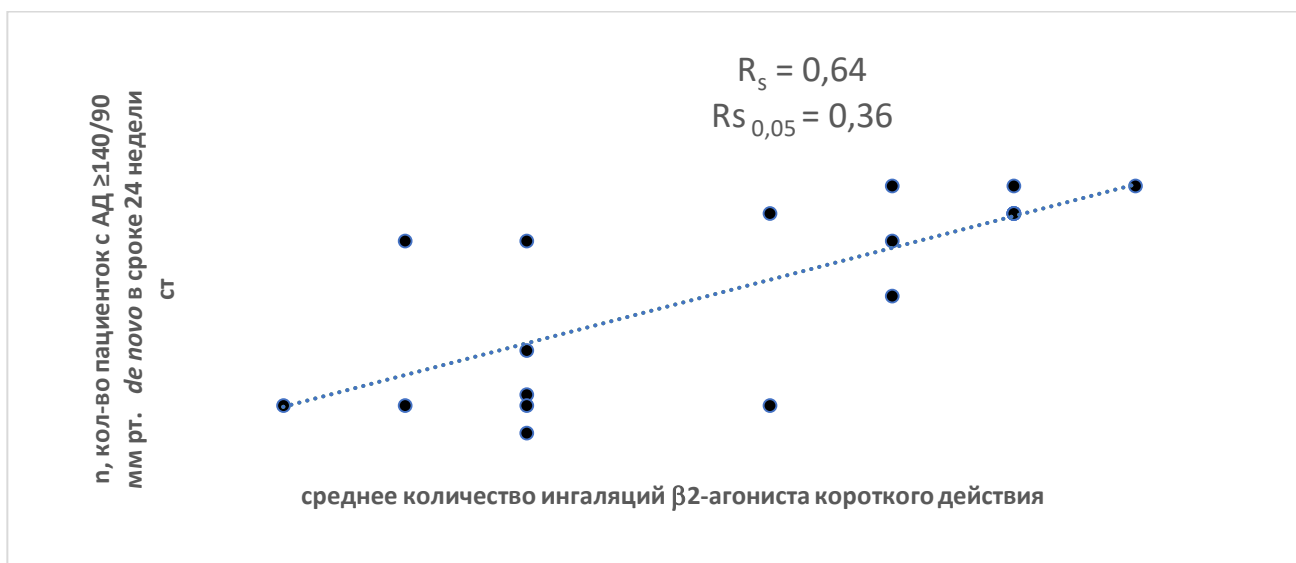


Рисунок 10 – Диаграмма рассеяния наличия корреляции между результатами показателя ингаляций $\beta 2$ -агониста короткого действия и повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. *de novo* в подгруппе 1Б в сроке 24 недели

3.2. Динамика функциональных показателей во время беременности

3.2.1. Исследование тенденции показателя объема форсированного выдоха за 1 секунду

В подгруппе 1А проведен анализ беременных на клинически значимые показатели функции внешнего дыхания, в подгруппе 1Б по данным медицинской документации исследование проведено у 18 пациентов (60,0 %). Исследование в подгруппе 1А проводилось методом компьютерной спирометрии в три этапа: непосредственно с момента определения беременности в сроке 8–10 недель в рамках верификации диагноза и степени контроля заболевания во время визита № 1, во временном интервале в сроках 22–24 недели через 12 недель от начала лечения и в конце беременности в сроках 34–35 недель перед родоразрешением.

По данным медицинской документации у всех пациентов из подгруппы 1Б, которым было проведено исследование функции внешнего дыхания ($n = 18$) методом компьютерной спирометрии, данные ОФВ₁ представлены в Таблице 7.

Они зарегистрированы на сроках 8–10 недель беременности и на сроке 22–24 недели гестации.

Таблица 7 – Тенденция показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁) у пациенток на различных схемах терапии

Схемы фармакотерапии	Ранние сроки гестации	Срок гестации 20–22 нед.	Срок гестации 34–35 нед.	<i>P</i>
ФОР/БУД (n = 30)	80,5 (78–83) %	87 (80–102) %	89,1 (84–102) %	P 1-2 < 0,001 P 1-3 = 0,18 P 2-3 = 0,47
БУД/САЛ (n = 12)	80,7 (77–90) %	80,9 (78–91) %	–	P 1-2 = 0,84
Отказ от ЛП (n = 6)	82 (78–85) %	81 (79–89) %	–	P 1-2 = 0,34

На Рисунке 11 представлены изменения ОФВ₁ у пациентов с БА в группах 1А и 1Б.

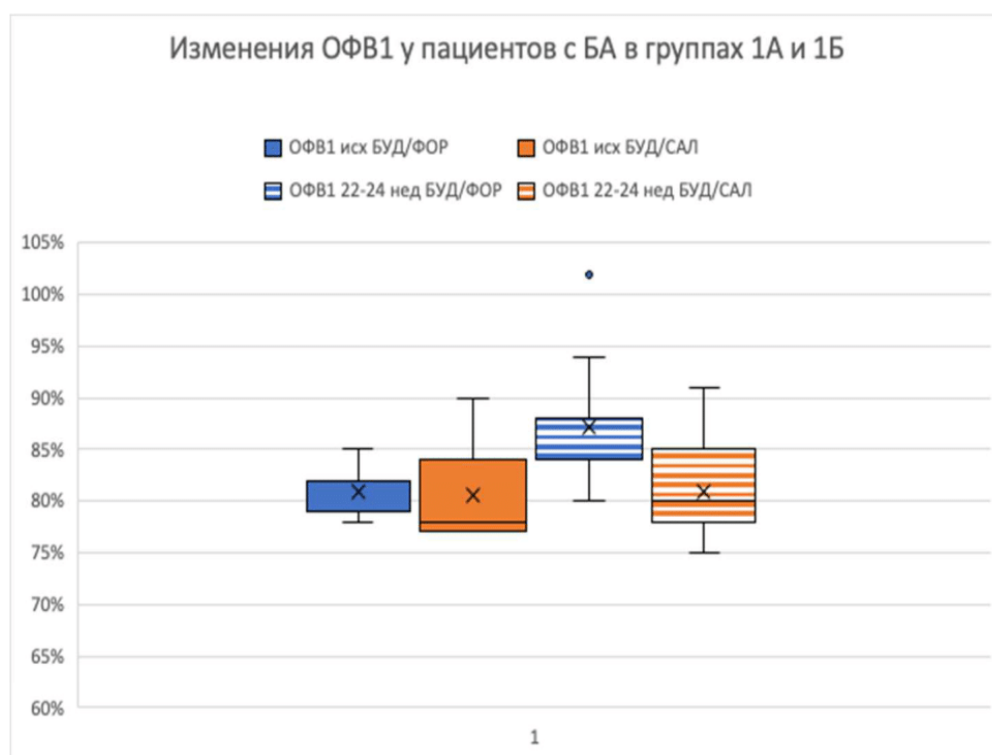


Рисунок 11 – Изменения ОФВ₁ у пациентов с БА в группах 1А и 1Б

При исследовании ОФВ₁ (в процентах от должного) в динамике у пациентов из подгруппы 1А, находящихся на комбинированной фармакотерапии БУД/ФОР в режиме единого ингалятора в базисной терапии и в режиме «по требованию»,

наблюдался достоверный прирост показателей уже на этапе первого динамического осмотра на сроке 20–22 недели в сравнение с показателями ОФВ₁ в начале беременности ($p_{1-2} < 0,001$).

В последующем периоде наблюдений показатели сохранялись стабильно на достигнутом уровне, однако уровень статистической достоверности показателя был недостаточным. Тенденция показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁) у пациенток в подгруппе 1А представлена на Рисунке 12. У пациентов, получавших БУД/САЛ из подгруппы 1Б в середине беременности, средние показатели ОФВ₁ были несколько снижены в сравнение с беременными из подгруппы 1А.

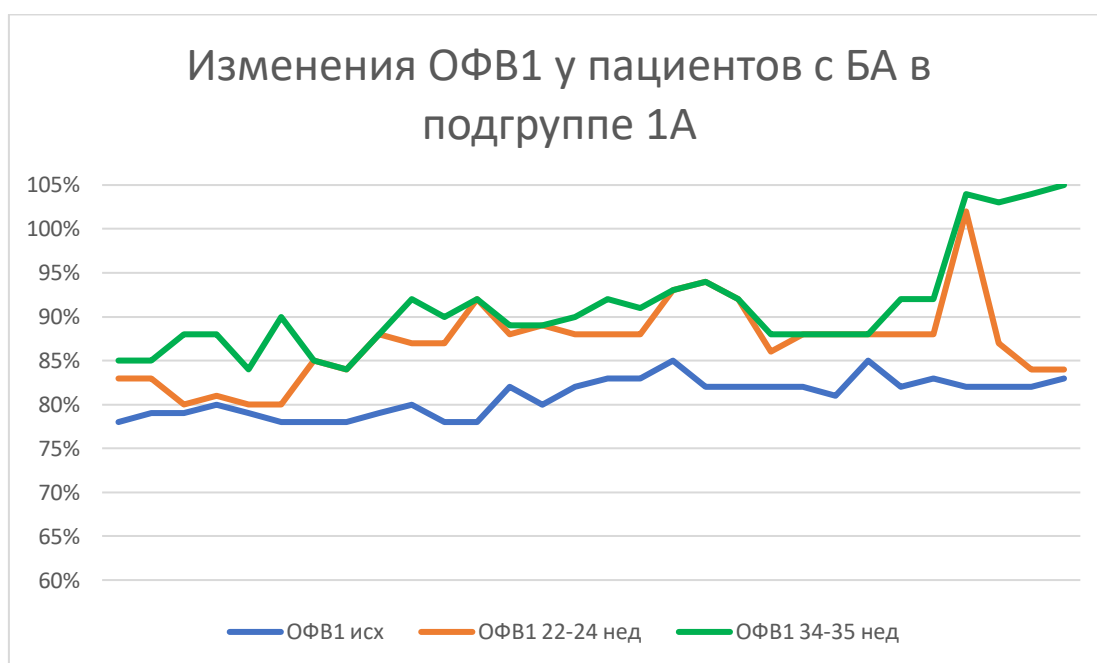


Рисунок 12 – Тенденция показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁) у пациенток в подгруппе 1А

Они находились практически на уровне исходных ОФВ₁, зафиксированных в начале беременности, однако уровень достоверности показателей был недостаточным.

3.2.2. Течение бронхиальной астмы у беременных в подгруппе 1А на основании показателей уровня контроля заболевания

Во время первого визита оценивался уровень контроля БА по данным АСТ-теста на этапе включения в динамическое наблюдение. По данным АСТ-тестирования у 5 беременных (17,0 %) определялся отличный уровень контроля; у

15 пациенток (50,0 %) диагностирован хороший контроль; отсутствие контроля БА зафиксировано у 10 беременных (33,0 %).

В начале беременности 25 пациенток перешли на альтернативную терапию БУД/ФОР в режиме «по требованию» и в базисной терапии в системе «единого ингалятора».

Отличный уровень контроля заболевания по данным АСТ-тестирования во время первого визита определялся у 5 пациенток с назначенной регламентированной терапией БУД/ФОР на этапе прегравидарного периода. Эти данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Показатели динамики течения бронхиальной астмы по результатам Asthma Control Test у пациенток в подгруппе 1А

Фармакотерапия	Исходно	10–12 нед.	22–24 нед.	34–35 нед.
Визит	I	II	III	IV
Будесонид+Форматерол (ИГКС + ДДБА)	16,7 (10–19)	18,7 (13–21) p1-2 = 0,06	21 (16–23) p1-3 = 0,001	22,3 (19–23) p1-4 < 0,01

В научной работе продемонстрирована возможность достижения и контроля симптомов БА у беременных в подгруппе 1А по результатам оценки АСТ-тестирования в середине беременности в сроке 22–24 недели и в конце беременности в сроке 34–35 недель. Беременные с полной медикаментозной компенсацией бронхиальной астмы на ранних сроках гестации (n = 5) оставались на достигнутом уровне управления над симптомами бронхообструкции до завершения периода гестации благодаря выработанному плану наблюдения и режимам терапии в основной подгруппе.

Пациентки, имеющие на ранних сроках гестации хороший показатель управления над симптомами бронхиальной астмы по результатам Asthma Control Test во время первого визита (n = 15) к середине беременности во время третьего визита отличный контроль над заболеванием верифицирован у 12 пациенток. Кроме того, в когорте беременных с отсутствием контроля над заболеванием в

начале беременности ($n = 10$) к середине беременности отличный уровень контроля над симптомами БА по данным АСТ-тестирования был достигнут у 6 пациенток.

Пациентки, находящиеся на недостаточном показателе управления над симптомами бронхиальной астмы по результатам Asthma Control Test в течение первого триместра ($n = 10$) вследствие выработанному плану наблюдения беременности отметили улучшение течения основного заболевания в сроке 24 недели. Так у большинства пациенток ($n = 6$) была диагностирована полная медикаментозная компенсация, хорошие показатели управления над симптомами бронхообструкции диагностированы у 2 беременных.

Причиной отсутствия достижения полного контроля у 2 беременных (7,0%) заболевания была неправильная техника использования ингалятора и несоблюдение гигиены гипоаллергенного быта, т.к. у всех пациенток с недостаточным контролем заболевания выявлена сенсибилизация к клещам домашней пыли (*D. farinae*, *D. pteronyssinus*) и эпидермису домашних животных. Все пациентки $n = 2$ с отсутствием контроля БА продолжали динамическое наблюдение в Московском городском научно-практическом центре аллергологии и иммунологии на базе ГКБ № 52. Явка на плановый осмотр с проведением повторной консультации и прохождением инструментальных исследований (ФВД, уровень NOex в выдыхаемом воздухе) осуществлялась каждые 14 дней до достижения полного контроля БА.

Достижение полного контроля симптомов БА произошло во всех случаях: у одной беременной в результате подбора оптимального дозирования комбинированного препарата БУД/ФОР в качестве базисной терапии, то есть переходом на более высокую ступень GINA 2022 год, в другом случае в результате коррекции техники ингаляции и соблюдения гигиены гипоаллергенного быта.

К четвертому визиту в конце III триместра беременности в когорте беременных с хорошим контролем заболевания в сроке 22–24 недели беременности ($n = 5$) 3 пациентки достигли отличного контроля БА в конце III триместра. В когорте беременных с отсутствием контроля БА в сроке 22–24 недели беременности ($n = 2$) в результате регламентированной терапии все пациентки

достигли полного контроля БА перед родоразрешением, по данным АСТ-тестирования уровень контроля оценивался как «хороший».

Таким образом в конце III триместра данные распределились следующим образом: «отличный» у 26 пациентов (87,0 %); «хороший» у 4 пациентов (13,0 %).

В когорте пациенток с БАТТ ($n = 2$) продолжена биологическая терапия препаратом омализумаб в течение всего периода гестации с дополнительной базисной терапией высокими дозами БУД/ФОР. Отличный контроль симптомов БА отмечался на протяжении всей беременности с минимальной потребностью в использовании БУД/ФОР в качестве симптоматического лечения в режиме «по требованию».

3.2.3. Оценка контроля БА по АСТ-тесту у беременных из подгруппы 1Б перед родоразрешением

Нами была проведена оценка контроля симптомов бронхообструкции у беременных из подгруппы 1Б, обследуемых во время беременности согласно стандартным подходам и схемам фармакотерапии заболевания. При поступлении в приемное отделение родильного дома филиал ГКБ № 52 оценивался показатель управления над симптомами бронхиальной астмы по результатам Asthma Control Test: полная медикаментозная компенсация заболевания была диагностирована лишь у 4 беременных (20,0 %), хорошие показатели управления над симптомами бронхообструкции диагностированы у 5 беременных (25,0 %); недостаточный показатель управления над симптомами бронхообструкции был выявлен у 11 беременных (55,0 %) накануне родоразрешения.

Однако следует отметить, что в начале беременности среди когорты пациентов, отказавшихся от фармакотерапии БА $n = 10$, учитывая классификацию БА по степени тяжести, у 8 пациентов диагностирована БАЛТ (п), в остальных случаях у 2 пациентов диагностирована БАСТ. Перед родоразрешением только у 2 беременных определялся отличный уровень контроля заболевания.

3.2.4. Изменение маркеров воспаления БА у беременных из подгруппы 1А

Ряд исследователей в своих научно-экспериментальных работах подчеркивают несоответствие интенсивности воспаления со степенью тяжести клинических симптомов БА, в других исследованиях отмечается наличие возрастающих концентраций биомаркеров воспаления, индуцируемых Th-2 иммунным ответом, до возникновения клинических симптомов обострения БА.

Активация Th-2 воспалительного каскада ассоциирована с высвобождением высоких концентраций ИЛ-13 клетками CD4, который специфически индуцирует мРНК-синтазу оксида азота (iNOS) в эпителиальных клетках бронхиального дерева, что подтверждается результатами исследований *in vivo* у лабораторных животных.

Нами были исследованы способы динамической оценки реактивного изменения мерцательного эпителия бронхов у беременных с бронхиальной астмой. Нами была исследована динамика показателя экспираторного FeNO согласно разработанному плану плановых посещений врача аллерголога-иммунолога в начале I триместра, в середине беременности и перед родоразрешением, учитывая рекомендации Российского респираторного общества (Таблица 9).

Таблица 9 – Исходный средний уровень NOex, определенный в сроке гестации 6–8 недель во время первого визита

Уровень NOex		Уровень контроля симптомов БА		
		контролируемая	частично-контролируемая	неконтролируемая
БАЛТ (и) n = 1	количество пациентов	–	1	–
	$\overline{NOex}$ (ppb)	–	8	–
БАЛТ (п) n = 12	количество пациентов (n)	10	2	–
	$\overline{NOex}$ (ppb)	12	14	–
БАСТ n = 9, n = 9	количество пациентов (n)	5	4	–
	$\overline{NOex}$ (ppb)	19	48	–
БАТТ n = 8	количество пациентов	2	2	4
	$\overline{NOex}$ (ppb)	16	35	35

Нами установлена негативная тенденция к увеличению показателя экспираторного FeNO более 25 млрд^{-1} у 12 беременных (40,0 %) основной подгруппы научного исследования во второй половине беременности. Нами был проведен тщательный сбор аллергоанамнеза и проверка приверженности к противоастматической терапии и плану наблюдения бронхиальной астмы у беременных с высоким показателем бронхиального воспаления, представлен на Рисунке 13.

Обращает на себя внимание, отсутствие клинических симптомов обострения БА и отрицательной динамики индекса вариабельности ПСВ по данным анализа дневников беременных, а также нормальные показатели ОФВ₁ при проведении спирометрии в рамках проведения контрольного третьего визита. Во всех 12 случаях выявленной отрицательной динамики NOex на фоне установленной фармакотерапии комбинированным препаратом не было диагностировано астма-ассоциированных акушерских осложнений.

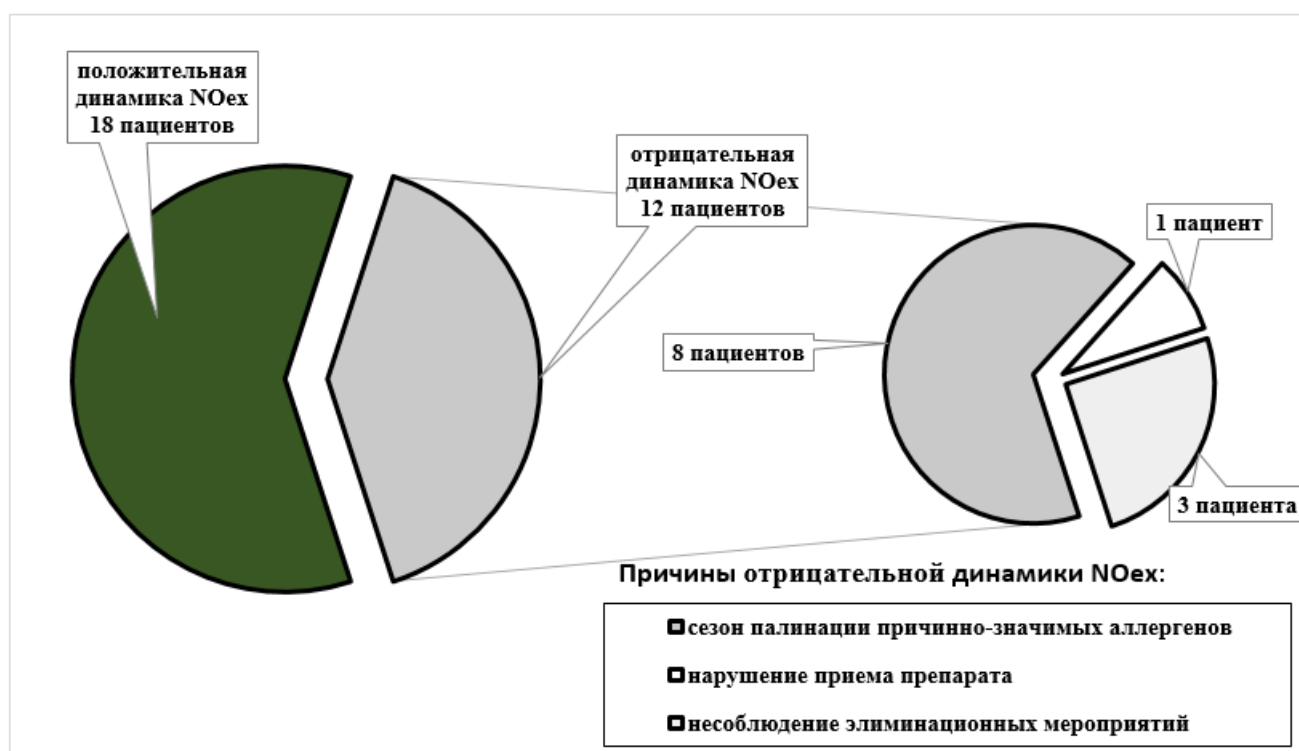


Рисунок 13 – Динамика показателя экспираторного FeNO у беременных из основной подгруппы

По данным нашей научной работы было выявлено наличие факта повышение уровня NOex до возникновения клинических симптомов обострения БА, а значит и до появления астма-ассоциированных акушерских осложнений в клинической практике. Использование инструментального метода исследования оксида азота в выдыхаемом воздухе как скрининговое исследование в течение беременности на фоне БА позволило провести объективную оценку воспаления дыхательных путей с своевременным подбором адекватного объема медикаментозного лечения, необходимого для достижения и поддержания оптимального уровня контроля заболевания и вместе с тем, профилактикой астма-ассоциированных акушерских осложнений. Наличие дозозависимого влияния будесонида на концентрации NOex определено эффектом «плато», достигаемым после ингаляции будесонида в средней дозировке 400 мкг. Таким образом, скрининговый метод оценки NOex в течение беременности следует считать высокочувствительным к применению ИГКС и можно рассматривать с точки зрения контроля степени воспаления слизистой бронхиального дерева.

3.2.5. Анализ акушерских осложнений у беременных с бронхиальной астмой

Симптомы токсикоза отметили 12 (40,0 %) беременных в подгруппе 1А и 14 (46,0 %) пациентов в подгруппе 1Б. В группе сравнения (беременные без верифицированного диагноза БА и других аллергических заболеваний) токсикоз отметили 15 пациентов (25,0 %). Симптомы токсикоза достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались у пациентов при легком интермиттирующем и персистирующем течении БА среди пациентов обеих подгрупп. Степень контроля заболевания и режим фармакотерапии БА во время беременности не влияли на частоту развития симптомов и степень тяжести токсикоза.

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 (16,0 %) в подгруппе 1А.

Результаты проведенного нами исследования доказывают статистически значимое снижение рисков позднего выкидыша при проведении адекватной

базисной терапии и контролируемом течении БА на фоне беременности. Количество пациенток с симптомами угрожающего выкидыша в подгруппах представлено на Рисунке 14.

В подгруппе 1А с оптимизированным алгоритмом наблюдения и лечения БА симптомы угрожающего выкидыша диагностированы у 5 беременных (16 %), практически все случаи УВ диагностированы у пациентов с недостаточным контролем заболевания в течение I триместра беременности: среди когорты беременных БАТТ с неконтролируемым течением симптомы УВ выявлены у 3 пациенток, остальные 2 случая выявлены у беременных с БАСТ с частичным контролем заболевания.

Распределение пациенток в подгруппе 1А по частоте встречаемости угрожающего выкидыша в зависимости от степени тяжести и уровня контроля БА в течение I триместра беременности представлено в Таблице 9.

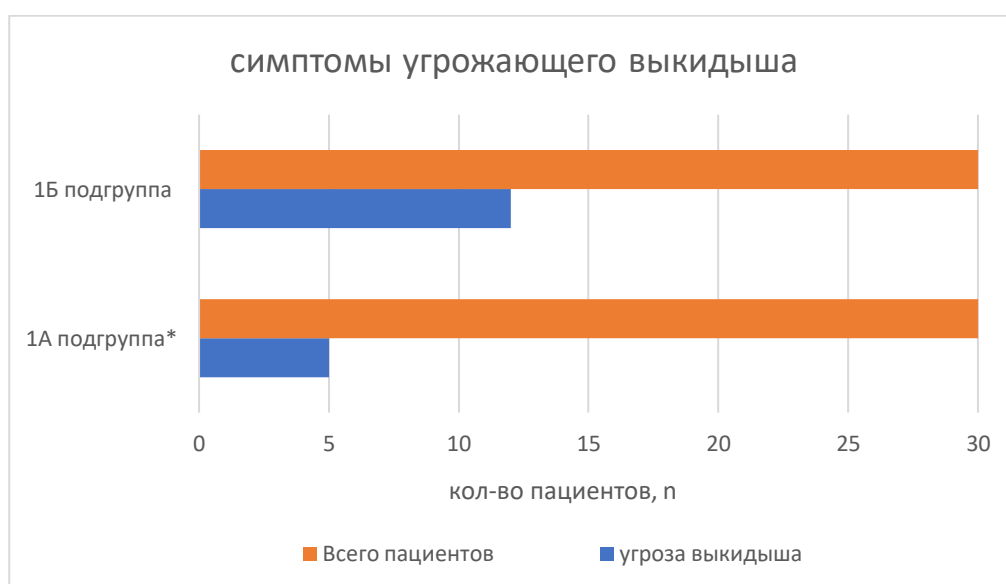


Рисунок 14 – Количество пациенток с симптомами угрожающего выкидыша в подгруппах

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

В течение первой половины беременности улучшилась динамика течения заболевания в основной подгруппе беременных и вместе с этим произошло купирование симптомов угрозы прерывания беременности практически у всех беременных с недостаточным контролем заболевания. К концу II триместра

симптомы угрозы прерывания беременности сохранялись у 2 беременных с БАТТ с частично-контролируемым течением заболевания.

Таблица 9 – Распределение пациенток в подгруппе 1А по частоте встречаемости угрожающего выкидыша в зависимости от степени тяжести и уровня контроля БА в течение I триместра беременности

Распределение пациентов		Уровень контроля симптомов БА		
		контролируемая	частично-контролируемая	неконтролируемая
БАЛТ (и) n = 1	количество пациентов	—	1	—
	пациенты с симптомами угрожающего выкидыша	—	—	—
БАЛТ (п) n = 12	количество пациентов (п)	10	2	—
	пациенты с симптомами угрожающего выкидыша	—	—	—
БАСТ n = 9 n = 9	количество пациентов (п)	5	4	—
	пациенты с симптомами угрожающего выкидыша	—	2	—
БАТТ n = 8	количество пациентов	2	2	4
	пациенты с симптомами угрожающего выкидыша	—	—	3

В подгруппе 1Б у пациенток со стандартными методами обследования и наблюдения БА на фоне беременности, где симптомы УВ наблюдались у 12 пациенток (40,0 %) в течение I триместра беременности (Таблица 10).

Наибольшее количество случаев УВ в течение I триместра беременности было выявлено у пациенток из когорты БАЛТ (п), БАСТ, БАТТ с частичным контролем заболевания и неконтролируемым течением бронхиальной астмы.

Таблица 10 – Распределение пациенток в подгруппе 1Б по частоте встречаемости угрожающего выкидыша в зависимости от степени тяжести и уровня контроля БА в течение I триместра беременности

Параметры		Уровень контроля симптомов БА		
		контролируемая	частично-контролируемая	неконтролируемая
БАЛТ (и), n = 5	количество пациентов	5	—	—
	пациенты с симптомами угрожающего выкидыша	—	—	—

БАЛТ (п), n = 8	количество пациентов (п)	6	2	-
	пациенты с симптомами угрожающего выкидыша	—	1	—
БАСТ, n = 11, n = 9	количество пациентов (п)	6	4	1
	пациенты с симптомами угрожающего выкидыша	4	3	1
БАТТ n = 8	количество пациентов	4	2	—
	пациенты с симптомами УВ	2	2	—

Во II триместре беременности симптомы УВ выявлены у 10 беременных (33,0 %), находящихся на терапии ИГКС в режиме базисной терапии в установленных в начале беременности дозах ЛП в комбинации с симптоматическим приемом КДБА (Рисунок 15).

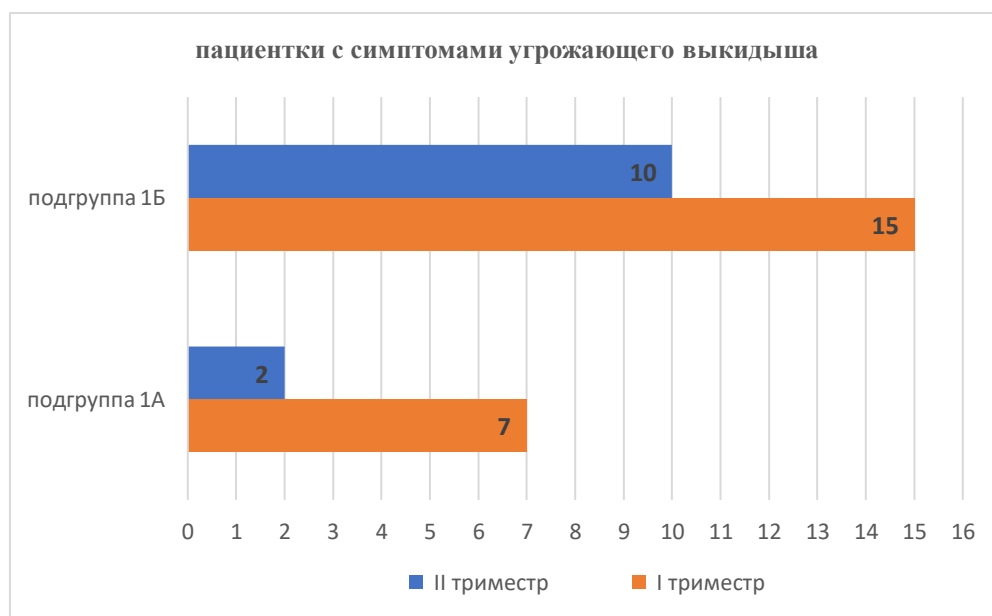


Рисунок 15 – Количество пациенток с симптомами угрожающего выкидыша в подгруппах

В результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были полученные достоверные различия по показателю частоты угрозы преждевременных родов, преобладающих среди беременных на фоне течения бронхиальной астмы ($p = 0,048$) (Рисунок 16).

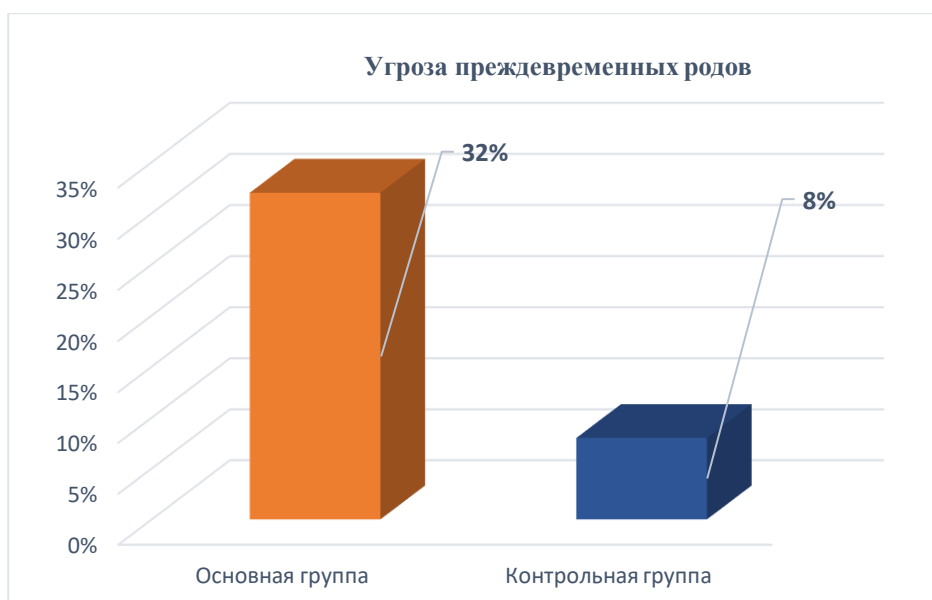


Рисунок 16 – Анализ показателя угрозы досрочного родоразрешения у пациенток с бронхиальной астмой (основная группа) и контрольной группой беременных

Количество пациенток с симптомами угрозы преждевременных родов в подгруппах представлено на Рисунке 17. В исследуемой подгруппе беременных 1А было выявлено 5 случаев угрожающих ПР, в когорте беременных из подгруппы 1Б – 12 случаев угрожающих преждевременных родов.

Наибольшая частота симптомов угрожающих преждевременных родов также верифицирована в когорте пациенток с отсутствием полного контроля БА в обеих подгруппах в конце II триместра и в течение III триместра.

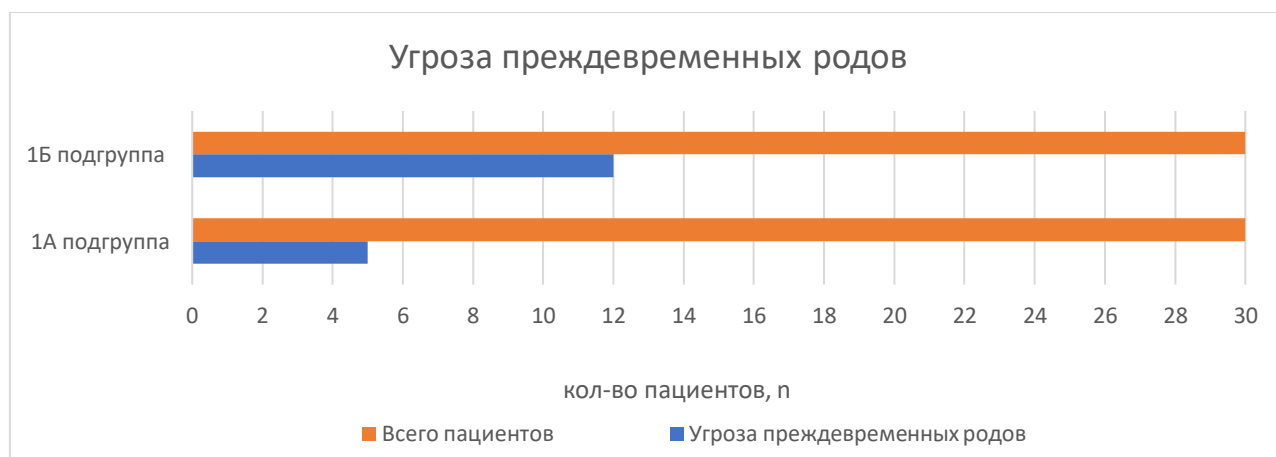


Рисунок 17 – Количество пациенток с симптомами угрозы преждевременных родов в подгруппах

В исследуемой подгруппе 1А в сроке с 22 по 24 неделю симптомы угрожающих очень ранних преждевременных родов диагностированы у 2 пациенток с плохим управлением симптомов бронхообструкции по результатам Asthma control test и у 4 беременных с неполной медикаментозной компенсацией основного заболевания (Рисунок 18).

В подгруппе 1Б по данным ретроспективного анализа медицинской документации достоверная отрицательная динамика суммарных баллов дневных и ночных симптомов БА выявлена в сроке 24 недели как у пациенток, находящихся на терапии установленными в начале беременности низкими дозами ИГКС (будесонид) с ингаляциями КДБА (сальбутамол) в качестве симптоматической терапии ($p = 0,049$; $p = 0,028$), так и у пациенток, отказавшихся от лекарственной терапии БА во время беременности ($p = 0,044$; $p = 0,048$).

Обращает на себя внимание, что среди пациенток с наибольшим суммарным баллом ночных и дневных симптомов, а также с наибольшей потребностью в ингаляциях КДБА для купирования симптомов БА, выявлено большинство случаев госпитализации пациенток в стационар с симптома угрожающих очень ранних ПР и ранних ПР в течение II и III триместра – 9 из 12 случаев.



Рисунок 18 – Динамика управления симптомов бронхообструкции и наличие симптомов преждевременных родов

Таким образом у беременных, находящихся на комбинированной фармакотерапии БУД/ФОР в системе «единого ингалятора» и скрининговым мониторингом показателей ФВД и концентраций суррогатных биомаркеров воспаления с своевременным подбором оптимальных дозировок ИГКС и переходом на более высокую ступень GINA 2022 г с целью достижения полного контроля заболевания, достоверно реже встречались симптомы УВ ($p = 0,032$) и симптомы угрожающих ПР ($p = 0,044$) в сравнение с когортой беременных с БА со стандартным амбулаторным наблюдением и фармакотерапией ИГКС в базисном режиме в комбинации с КДБА в режиме «по требованию» и пациентками, отказавшимися от лекарственной терапии БА во время беременности в подгруппе 1Б. Риск ПР увеличивался среди беременных из подгруппы 1Б в первую очередь среди пациентов с недостаточным контролем заболевания, что подтверждается данными исследования V. Murphy и соавторов [91].

Во II триместре среди пациентов из подгруппы 1А наличие гестационных отеков отмечено у 5 беременных (16,0 %), в подгруппе 1Б гестационные отеки по данным медицинской документации отмечено в 4 случаях (13,0 %). Максимальная частота гестационных отеков отмечалась в течение III триместра – 11 случаев в обеих подгруппах (36,0 %).

Наиболее часто гестационные отеки в обеих подгруппах наблюдались у беременных с БАЛТ(п) – 60,0 % у пациенток из 1А подгруппы и 65,0 % у пациенток из 1Б подгруппы. Степень контроля заболевания и режим фармакотерапии БА во время беременности не коррелировали с частотой развития данного осложнения беременности.

Частота встречаемости гипертензивных расстройств и ЗРП в группах представлена на Рисунке 19.



Рисунок 19 – Частота встречаемости гипертензивных расстройств и ЗРП в исследуемых группах

Гипертензивные расстройства во время беременности достоверно чаще встречались в группе беременных с БА по сравнению с контрольной группой беременных без верифицированного диагноза БА и других аллергических заболеваний ($p = 0,007$).

Частота встречаемости гестационной артериальной гипертензии в подгруппах представлена на Рисунке 20. Во второй половине беременности диагноз гестационная артериальная гипертензия достоверно чаще встречалась в основной группе пациенток с БА ($p = 0,0026$). ГАГ диагностирована у 18 пациенток из основной группы (32,0 %) и у 5 (8,0 %) пациенток в группе беременных без БА и сопутствующих аллергических заболеваний.



Рисунок 20 - Частота встречаемости гестационной артериальной гипертензии в подгруппах

В подгруппе 1А с оптимизированным алгоритмом наблюдения и лечения БА диагноз ГАГ верифицирован в 5 случаях (16,0 %). В подгруппе 1Б у пациентов со стандартными методами обследования и наблюдения БА на фоне беременности частота встречаемости гестационной артериальной гипертензии наблюдалась достоверно чаще в сравнении с пациентами из подгруппы 1А, находящихся на фармакотерапии БУД/ФОР в системе «единого ингалятора» ($p = 0,02$). Так, диагноз ГАГ был верифицирован в 13 случаях (43,0 %) от общего числа беременных в подгруппе 1Б.

В исследовании продемонстрировано наличие статистически значимых корреляций между результатами индекса ночных и дневных симптомов БА по результатам ретроспективного опроса пациенток из подгруппы 1Б и возникновения астма-ассоциированной гестационной артериальной гипертензии в сроке 24 недели беременности с помощью непараметрического корреляционного анализа ($R_s = 0,31$ и $R_s = 0,77$ $R_{s\ 0.05} = 0,306$) (Рисунок 21).

Кроме того, была определена достоверная прямо пропорциональная связь между дополнительными ингаляциями КДБА в качестве симптоматической терапии, отражающей недостаточный контроль БА во время беременности, и повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. de novo в сроке 24 недели и в сроке 35 недель у беременных из подгруппы 1Б ($R_s = 0,64$ и $R_s = 0,77$; $R_{s\ 0.05} = 0,377$).

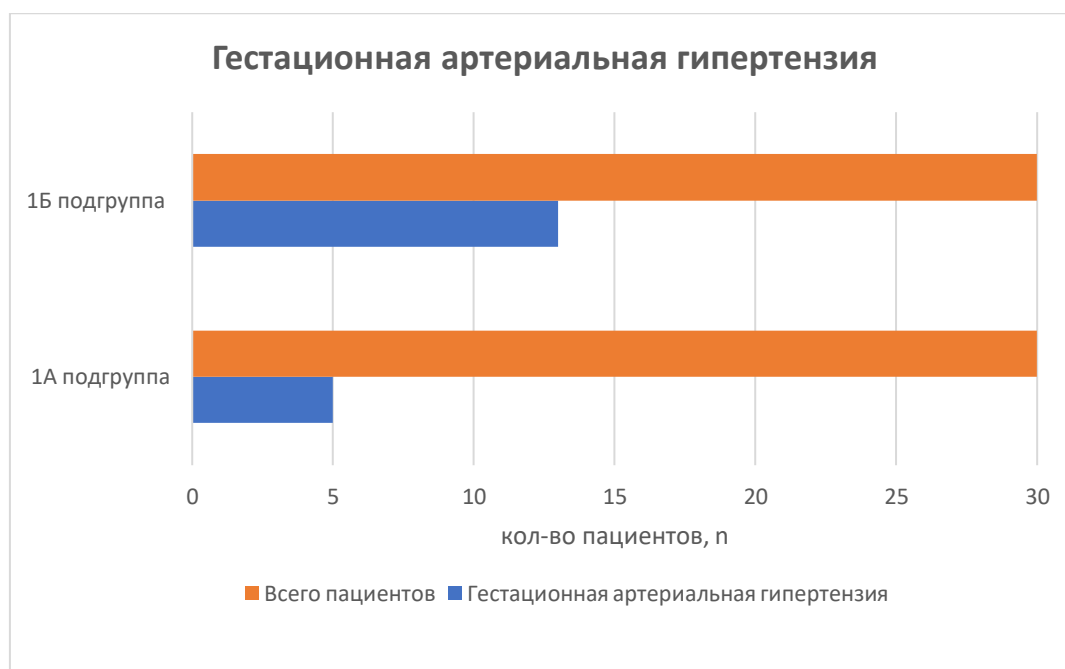


Рисунок 21 – Количество пациенток с симптомами гестационной артериальной гипертензии в исследуемых подгруппах

Динамика управления симптомов бронхообструкции и наличие гестационной артериальной гипертензии представлена на Рисунке 22. У пациентов, находящихся на комбинированной фармакотерапии БУД/ФОР в системе «единого ингалятора» и скрининговым мониторингом показателей ФВД и концентраций суррогатных биомаркеров воспаления слизистой бронхиального дерева с своевременным подбором оптимальных дозировок ИГКС и переходом на более высокую ступень GINA 2022 г. с целью достижения контроля заболевания, достоверно реже встречались симптомы ГАГ ($p = 0,024$). Во всех 5 случаях развития гестационной артериальной гипертензии во II триместре беременности осложнение выявлено у пациенток с отсутствием полного контроля основного заболевания по результатам проведения АСТ-тестирования.



Рисунок 22 – Динамика управления симптомов бронхообструкции и наличие гестационной артериальной гипертензии

Количество пациенток с симптомами умеренной и тяжелой преэклампсии в исследуемых подгруппах представлено на Рисунке 23.

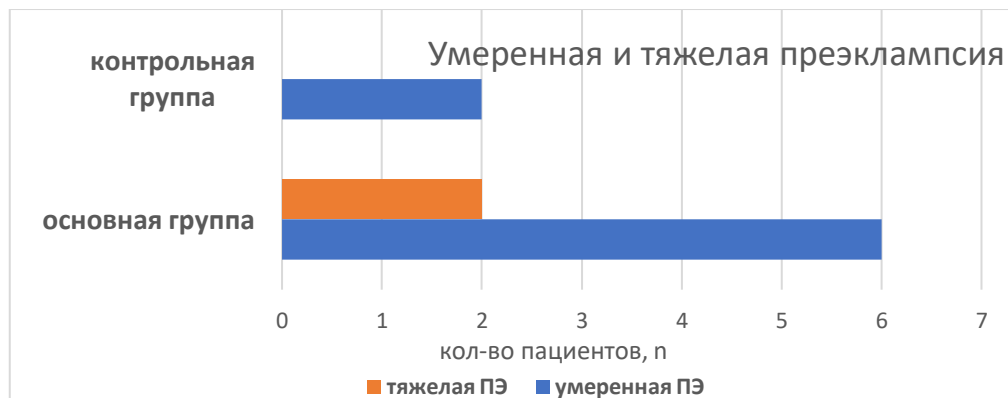


Рисунок 23 – Количество пациенток с симптомами умеренной и тяжелой преэклампсии в исследуемых подгруппах

По результатам нашей научной работы было выявлено увеличение случаев развития преэклампсии во время беременности, отягощенной бронхиальной астмой ($p = 0,047$). В контрольной группе диагноз умеренная ПЭ был выставлен в 2 случаях, тяжелая форма заболевания не выявлена ни у одной пациентки. Все случаи умеренной и тяжелой ПЭ диагностированы в сроке более 34 недель гестации.

В подгруппе 1А с оптимизированным алгоритмом наблюдения и лечения БА диагноз умеренной ПЭ верифицирован в 2 случаях (6,0 %), тяжелая форма ПЭ не диагностирована ни у одной пациентки. Обращает на себя внимание, что все случаи умеренной ПЭ диагностированы у пациенток на фоне ГАГ с отсутствием полного контроля БА по результатам АСТ-тестирования (по данным АСТ-теста: хороший контроль заболевания) в сроке 34–35 недель гестации и ретроспективного анализа дневников пациентов с учетом индекса дневных и ночных симптомов БА.

В подгруппе 1Б у пациентов со стандартными методами обследования и наблюдения БА на фоне беременности диагноз умеренной ПЭ был верифицирован в 4 случаях (13,0 %), а тяжелая форма ПЭ в 2 случаях (6,0 %), однако частота выявления признака по сравнению с подгруппой беременных с оптимизированным алгоритмом наблюдения и лечения БА не имела достоверной статистической значимости ($p = 0,12$).

Необходимо отметить, что во всех случаях, как и с диагностикой астма-ассоциированной ГАГ, сохранялась тенденция выявления симптомов ПЭ именно у пациенток с недостаточным контролем соматического заболевания по результатам проведения АСТ-тестирования перед родоразрешением и опросом пациенток об их дневных и ночных симптомах БА, а также потребности в дополнительных ингаляциях КДБА в третьем триместре беременности.

В подгруппе сравнений у беременных, наблюдаемых по стандартному плану ведения бронхиальной астмы во время гестации утяжеление гипертензивных нарушений до возникновения преэклампсии наблюдалось у 4 пациенток, при этом у 2 пациенток гестационная артериальная гипертензия прогрессировала в тяжелую форму ПЭ.

Учитывая установленную корреляционную связь между неконтролируемым течением БА и возникновением гестационной артериальной гипертензии ($R_s = 0,31$ и $R_s = 0,77$; $R_{s0.05} = 0,306$), в случаях прогрессирования гестационной артериальной гипертензии в ПЭ патогенетически отражена дальнейшая дезрегуляция иммунных, гуморальных, эндокринологических процессов в ответ на декомпенсацию течения

основного соматического экстрагенитального заболевания с развитием поздней формы ПЭ (Рисунок 24).

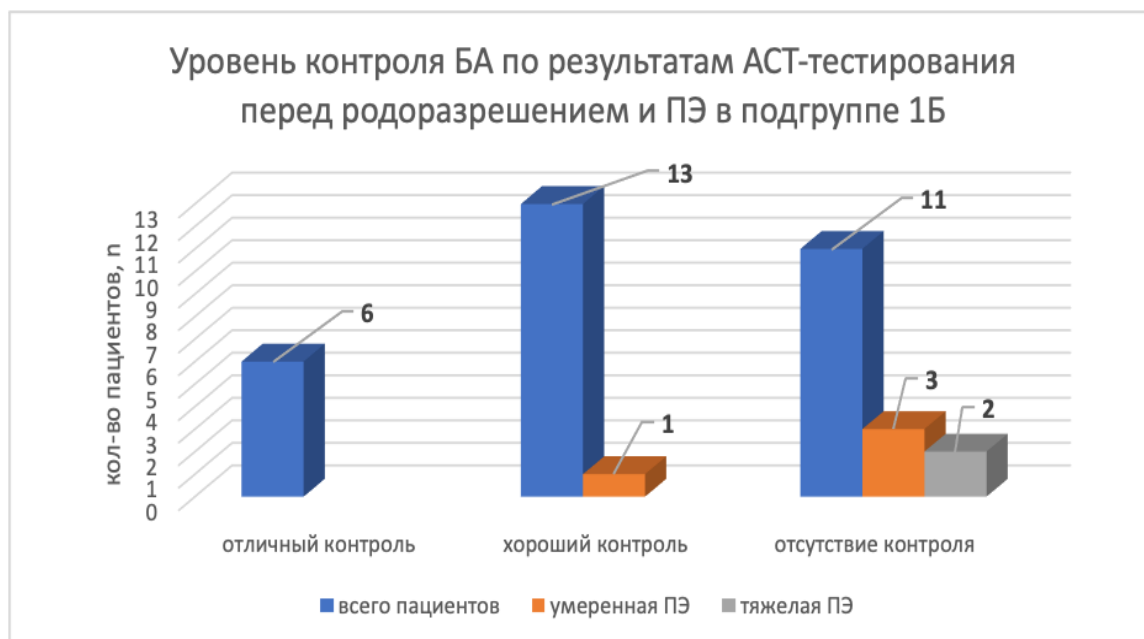


Рисунок 24 – Уровень контроля БА по результатам АСТ-тестирования перед родоразрешением и ПЭ в подгруппе 1Б

3.3. Анализ сроков гестации, частоты и показаний к оперативному родоразрешению у беременных с бронхиальной астмой в исследуемых подгруппах

Досрочное родоразрешение у пациенток основной подгруппы, находящихся на разработанном плане наблюдения беременности на фоне бронхиальной астмы, выявлено только в 2 случаях (6,0 %) у пациенток с хорошим уровнем управления бронхообструкции. Классификации родов у беременных с бронхиальной астмой в исследуемых подгруппах в отношении сроков родоразрешения представлена на Рисунке 25.

У пациенток с бронхиальной астмой, находящихся на стандартном плане ведения беременности досрочное родоразрешение выявлено в 13,0 % наблюдений среди когорты с плохим управлением над симптомами бронхообструкции. В остальных 26 случаях (86,0 %) у беременных из подгруппы 1Б произошли срочные роды.

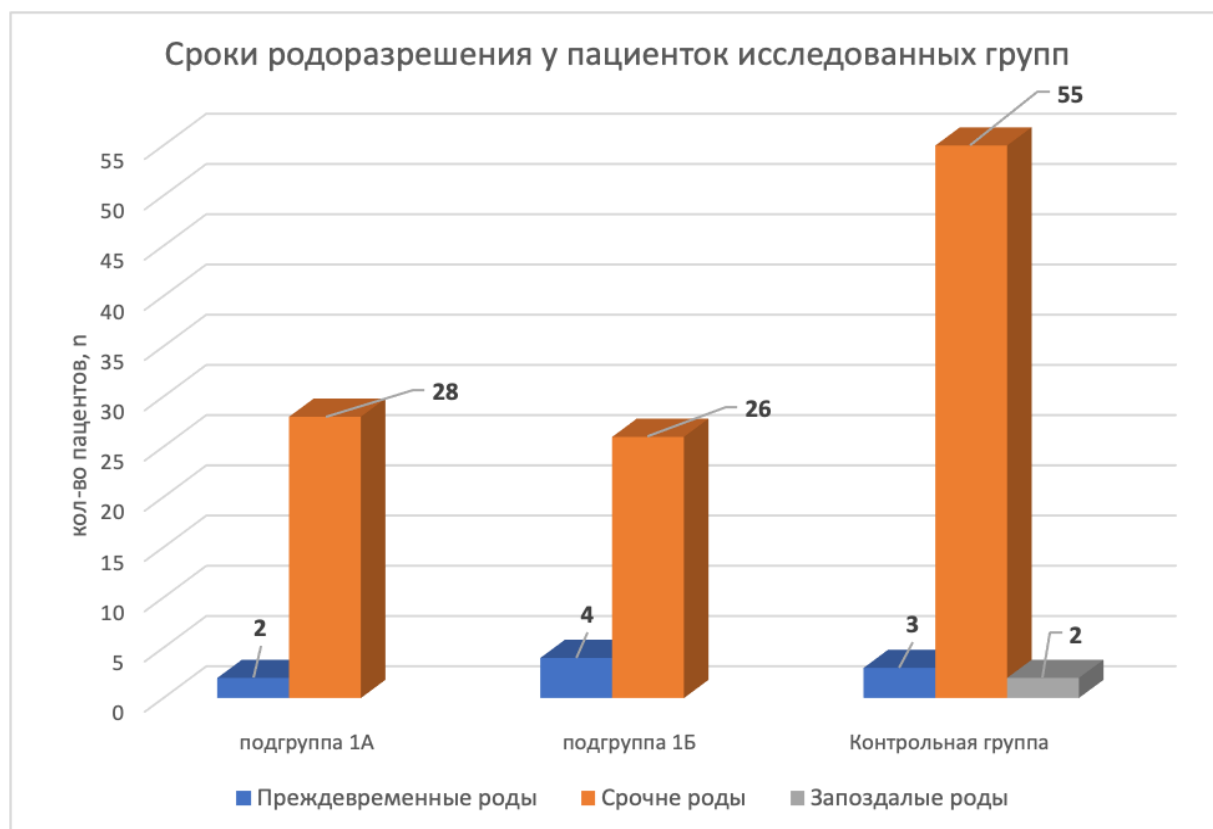


Рисунок 25 – Классификация родов у беременных с бронхиальной астмой в исследуемых подгруппах

Нами выявлены статистические различия в методе родоразрешения у пациенток исследуемых групп. Частота встречаемости оперативных родоразрешений путем проведения операции кесарева сечения была достоверно выше в основной группе беременных с БА ($p = 0,03$), в которой роды завершились оперативно путем проведения операции кесарева сечения у 17 пациенток (28,0 %), в контрольной группе беременных без верифицированного диагноза БА – операция кесарева сечения проведена у 10 пациенток (17,0 %).

В нашей научной работе нами были выявлены статистические различия в количестве операций кесарево сечения в основной подгруппе пациенток, обследованных по разработанному плану наблюдения беременности на фоне бронхиальной астмы ($p = 0,04$) (Рисунок 26). В подгруппе 1А роды завершились путем проведения операции кесарева сечения у 5 пациенток (17,0 %), остальные роды закончились рождением плода через естественные родовые пути. В подгруппе 1Б роды закончились путем операции кесарева сечения у 12 пациенток

(40,0 %). Осложнений и технических трудностей во время этапов хирургического родоразрешения не было.

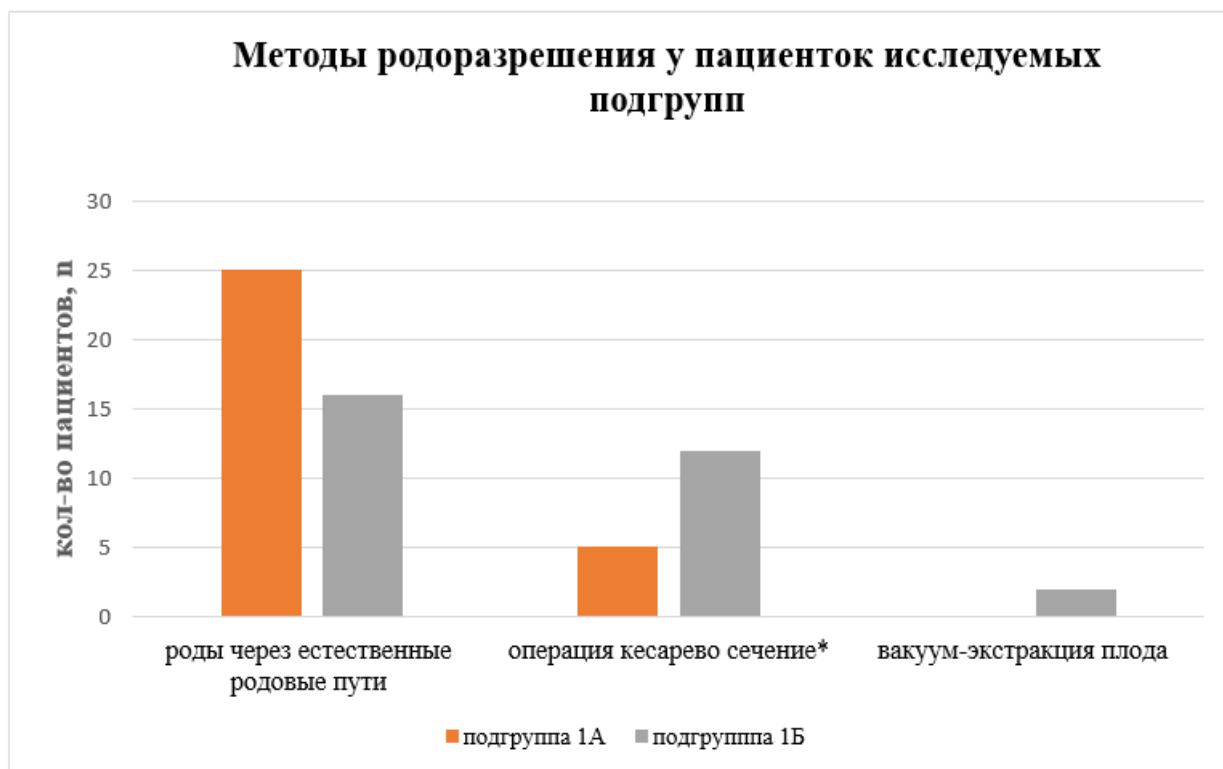


Рисунок 26 – Частота оперативных родов и родов через естественные родовые пути у беременных с бронхиальной астмой

Примечание: $p < 0,05$ относительно показателя оперативных у беременных в подгруппе сравнения

В подгруппе 1А роды завершились путем проведения операции кесарева сечения у 5 пациенток (17,0 %), 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 преэклампсии у двух пациенток; дискоординация родовой деятельности – 3 пациентки; слабость родовой деятельности – 2 пациентки. В подгруппе 1Б двум пациенткам (6,0 %) были проведены влагалищные оперативные роды путем наложения вакуум-экстрактора на головку плода в результате упорной вторичной слабости родовой деятельности.

3.4. Антропометрические показатели новорожденных и частота встречаемости недостаточного роста плода

В результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были получены достоверные различия по массе тела новорожденных. Они представлены на Рисунке 27. У пациенток из подгруппы 1А с оптимизированным алгоритмом наблюдения и лечения БА показатели веса новорожденных были достоверно больше в сравнение с показателями веса новорожденных, родившихся от матерей со стандартными методами обследования и наблюдения БА на фоне беременности ($p = 0,002$). Средняя масса тела новорожденных в подгруппе 1А у пациенток, наблюдавшихся согласно разработанному алгоритму 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.



Рисунок 27 – Антропометрические показатели массы тела новорожденных в исследуемых подгруппах

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с частотой встречаемости признака в подгруппе 1А

В раннем неонатальном периоде у 7 пациентов проводилась дальнейшая терапия в условиях детского реанимационного отделения с последующим переводом на второй этап лечения в детские профильные учреждения ДЗ города Москвы (подгруппа беременных со стандартным планом наблюдения бронхиальной астмы). В группе беременных с оптимизированным алгоритмом ведения лечение новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде проводилось в 2 случаях с переводом в физиологическое детское отделение родильного дома.

Кроме того, при анализе гестационных осложнений получены различия по частоте встречаемости диагнозов «задержка роста плода» и «маловесный для гестационного возраста плода». В подгруппе пациенток со стандартным методом обследования практически в два раза чаще верифицирован диагноз «задержка роста плода» – в 5 случаях по данным проведенного исследования и в 3 случаях диагноз выставлен в когорте беременных, обследуемых согласно разработанному протоколу (различия статистически недостоверны), диагноз «маловесный для гестационного возраста плода» выставлен в 4 случаях у пациенток из подгруппы 1Б и 2 случаях у пациенток из подгруппы 1А (различия статистически недостоверны).

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокие показатели распространенности бронхиальной астмы среди женщин активного репродуктивного возраста становятся все более актуальной междисциплинарной проблемой в медицинской практике врачей акушеров-гинекологов и аллергологов-иммунологов и в полной мере доказывают медико-социальную значимость заболевания [34; 87; 98]. Тенденция к неуклонному увеличению эпидемиологической распространенности аллергических заболеваний продолжается на протяжении двух десятилетий. В результате БА занимает лидирующие позиции по частоте встречаемости в структуре неинфекционных хронических нозологий дыхательной системы во время беременности. По оценкам некоторых зарубежных экспертов, эпидемиологическая распространенность аллергопатологии вышла на настолько высокий уровень, что уже каждая пятая беременность в мире развивается на фоне аллергического заболевания [46].

Современная рациональная фармакотерапия и приверженность к лечению БА на фоне беременности относится к одной из первостепенных задач на пути к улучшению перинатальных и материнских исходов беременности. Вызывает опасение низкая приверженность пациенток к лечению БА основными противоастматическими ЛП во время беременности. По данным анкетных опросов врачей общей практики и врачей-аллергологов зарубежных медицинских сообществ от 30,0 % до 60,0 % беременных отказываются от лекарственной терапии БА, что несомненно напрямую влияет на развитие астма-ассоциированных осложнений и ухудшение течения заболевания [54; 67; 70]. В нашем исследовании 1/3 пациенток в контрольной группе отказались от предложенной на амбулаторном этапе базисной терапии БА. В основном мотивацией к отмене пациенткой ранее назначенной терапии БА во время беременности служит опасение неблагоприятного воздействия лекарственных средств на ее будущего ребенка [22; 50].

Однако профиль безопасности основных ингаляционных форм противоастматических лекарственных препаратов, применяемых в различных схемах терапии заболевания (основные лекарственные препараты и препараты для

быстрого купирования симптомов бронхообструкции) – отнесены к категории возможного применения в течение всего периода гестации с минимальным риском тератогенного воздействия.

Хотя имеется достигнутый прогресс в лечении и лабораторно-инструментальном мониторинге БА в когорте пациентов общего профиля, наблюдение беременности на фоне БА представляет серьезную междисциплинарную задачу в отечественном практическом акушерстве и аллергологии, решением которой должна быть реализация индивидуального подхода к разработке программы мониторинга заболевания на фоне гестации, включающего динамическую оценку течения заболевания. Современный арсенал терапевтических подходов, профиль безопасности основных ЛП, делает возможным достижение хорошего уровня клинко-функционального контроля БА во время беременности.

Отсутствие возможности проведения бронхоконстрикторных тестов ограничивает специфичность и чувствительность проведения спирометрии у беременных и вносит дополнительный вклад в недооценку воспаления, которая приводит к назначению нерационального объема медикаментозной терапии в сторону снижения дозировок ИГКС и последующего риска возникновения осложнений заболевания [89].

Принципы современной терапии БА на фоне беременности должны базироваться на проведении скринингового исследования субклинического воспаления слизистой эпителия дыхательных путей. Скрининговый метод исследования биомаркеров субклинического воспаления слизистой бронхиального дерева позволит превентивно подобрать оптимальное гибкое дозирование ЛП, то есть приведет к полному контролю БА и профилактике астма-ассоциированных гестационных осложнений. Кроме того, оптимальное дозирование и правильно подобранная комбинация ЛП с удобной системой доставки действующего вещества улучшит приверженность к терапии и приведет к партисипативному принципу взаимодействия беременной с медицинским персоналом [111; 120].

В предлагаемой работе была поставлена цель разработки и внедрения в междисциплинарную клиническую практику алгоритма ведения беременных на фоне БА различной степени тяжести, направленного на улучшение здоровья материнского здоровья и достижения полного контроля заболевания, а также улучшение перинатальных исходов.

В представленном простом сравнительном когортном исследовании нами было исследовано течение беременности на фоне бронхиальной астмы. В подгруппе 1А оценивалось течение основного заболевания, акушерские осложнения и исходы беременности у пациенток, наблюдаемых по разработанной нами схеме ведения беременности на фоне бронхиальной астмы. В подгруппу 1Б вошли беременные, наблюдаемые по стандартным схемам обследования и терапии бронхиальной астмы в ЛПУ ДЗ г. Москвы.

Динамика течения основного заболевания в исследуемых группах оценивались в конце первого триместра беременности в сроке 12 недель, в сроке 22–24 недели и в конце третьего триместра беременности в сроке 34–35 недель. Анализ течения бронхиальной астмы включал в себя исследования проявлений симптомов бронхообструкции в течение суток, наличие необходимости и кратность применения ингаляционных препаратов для быстрого купирования симптомов заболевания, динамическое исследование основных показателей ФВД и экспираторного FeNO (показатель реактивного изменения мерцательного эпителия бронхов) в течение всего периода гестации, а также сравнительная характеристика возникновения астма-ассоциированных акушерских осложнений беременности. Необходимо отметить внедрение в клиническую практику инновационного метода скринингового исследования NOex на этапе динамического наблюдения беременных с БА для своевременной коррекции лекарственной терапии с целью улучшения перинатальных исходов и материнского здоровья.

Анализ течения беременности на фоне бронхиальной астмы был проанализирован у 60 пациенток, разделенных на две подгруппы: основная подгруппа пациенток с ведением беременности на фоне БА по разработанному нами плану наблюдения и подгруппа сравнения со стандартными схемами

обследования беременности на фоне БА. Группу сравнения составили 60 пациенток, неотягощенные экстрагенитальными заболеваниями и имеющие нормальное физиологическим течением беременности.

Анализ динамики симптомов бронхообструкции в течение суток проводился в основной подгруппе и подгруппе сравнения соответственно дневникам самоконтроля (Приложение Б) в конце I триместра беременности, в середине беременности (22-24 недели) и перед родоразрешением на 35 недели беременности.

В основной подгруппе пациенток, наблюдаемых по разработанному нами плану ведения беременности с бронхиальной астмой, в начале I триместра была инициировано лечение препаратом - ИГКС/ДДБА согласно схемам терапии, подразумевающим назначение «гибкого дозирования». Динамическое уменьшение показателя симптомов бронхообструкции в течение суточного мониторинга была нами выявлена на сроках 22–24 недели беременности ($p = 0,0025$), так и в сроке 34–35 недель ($p = 0,0011$). При анализе выраженности ночных симптомов у пациентов из подгруппы 1А общий балл уменьшался в течение всей беременности, отмечалась достоверная быстрая положительная динамика в сроке 22–24 недели беременности ($p = 0,0038$), так и в конце беременности в сроке 34–35 недель гестации ($p = 0,0027$). Положительная тенденция к уменьшению выраженности симптомов бронхообструкции напрямую коррелировала со снижением кратности использования противоастматического препарата для быстрого купирования симптомов БА в сроке 24–25 недель беременности ($p = 0,025$), так и в сроке 34–35 недель беременности ($p = 0,0011$).

Соответственно, подводя итоги суммарной оценки индекса дневных и ночных симптомов, а также показателя потребности в дополнительных ингаляциях комбинированного ЛП, можно отметить, что выбор данной схемы фармакотерапии отражает оптимальный режим дозирования и наиболее подходящую комбинацию противоастматических ЛП.

В когорте пациенток из подгруппы 1Б, проходивших наблюдение беременности на фоне бронхиальной астмы по стандартным схемам обследования

и лечения в начале беременности была назначена терапия ингаляционным ГКС с минимальными дозами ЛП, в качестве противоастматического препарата «скорой помощи» использовались ингаляционные формы КДБА. Нами была выявлена достоверная отрицательная динамика дневных симптомов в сроке 24 недели гестации ($p = 0,049$). Общая сумма баллов дневных симптомов БА была выше в сроке 24 недели беременности и в конце периода гестации в сравнении с режимом противоастматической терапии у беременных из подгруппы 1А. Кроме того, на фоне фармакотерапии установленными в начале беременности низкими дозами ИГКС (будесонид) с терапией КДБА (сальбутамол) в режиме «по требованию» у беременных в подгруппе 1Б произошло достоверное увеличение индекса ночных симптомов в сроке 24 недели беременности ($p = 0,028$) и, несмотря на снижение значений индекса ночных симптомов в сроке 34–35 недель ($p = 0,042$), этот показатель все равно оставался выше исходных данных.

В когорте пациенток, отказавшихся от использования лекарственных препаратов во время беременности, отмечалось достоверная отрицательная динамика, характеризующаяся увеличением индекса ночных симптомов в сроке 22–24 недели беременности ($p = 0,048$), показатели индекса ночных симптомов оставались высокими в течение всего периода гестации. Отрицательная динамика дневных и ночных симптомов БА у пациенток в подгруппе 1Б сопровождалась увеличением потребности в дополнительных ингаляциях КДБА (сальбутамол) на протяжении всего периода гестации ($p = 0,025$ и $p = 0,028$).

Наличие отрицательной динамики дневных и ночных симптомов БА у беременных из подгруппы 1Б напрямую связано с назначением субоптимальной противовоспалительной терапии БА препаратами ИГКС. Согласно современным позициям экспертов GINA и аспектов безопасности ИГКС, лечение БА в особых категориях пациентов, в том числе во время беременности, основывается на гибком дозировании основных противоастматических ЛП для достижения полного контроля над симптомами БА. Кроме того, достоверное увеличение использования КДБА в качестве терапии «по требованию» связано с недостаточным контролем БА. Увеличение частоты дополнительных ингаляций КДБА в качестве

симптоматической терапии является следствием не только не купирующегося воспаления эпителия дыхательных путей установленными низкими дозами ИГКС в начале беременности из-за опасения тератогенного воздействия гормон-содержащих препаратов, но и сопутствующим «маскирующим» действием β_2 -агонистов короткого действия.

На протяжении нескольких лет экспертами GINA постулируется принцип постепенного отказа от применения КДБА в режиме «по потребности», а существующий альтернативный протокол ступенчатой терапии регламентирует обязательное использование ИГКС после каждой ингаляции КДБА. По данным ретроспективных результатов уровня контроля заболевания у беременных в подгруппе 1Б можно констатировать, что выбор альтернативного протокола ступенчатой терапии БА во время беременности является неправильным. Увеличение количества ингаляций КДБА во время беременности, которая рассматривается экспертами GINA как самостоятельный фактор риска ухудшения течения заболевания, увеличивает риск обострения БА и материнской смертности.

По мере прогрессирования беременности с увеличением высоты стояния диафрагмы и снижением экскурсии грудной клетки происходят изменения ОЕЛ, направленные на улучшение показателей ФВД: постепенно снижается резервный объем (РО выдоха), уменьшается остаточный объем легких ООЛ, а значит общая функциональная емкость (ФОЕ) на 6,0–11,4% к 29–32-й неделям беременности; увеличивается жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и минутная вентиляция легких (МВЛ). Показатели ФВД перед родами в доношенном сроке гестации соответствуют физиологическим нормам или несколько выше исходных показателей, выявленных в ранние сроки беременности, что связано не только с описанными компенсаторными механизмами изменения системы внешнего дыхания (СВД), но и с гормональной перестройкой организма беременной (бронходилатирующие свойства прогестерона). По нашим полученным данным среди беременных из основной подгруппы, обследуемых по разработанному нами плану ведения беременности на фоне БА, выявлено увеличение показателей объема форсированного выдоха за первую секунду при проведении функции

внешнего дыхания в динамике в середине беременности на сроке 20–22 недели гестации. В последующем периоде наблюдений показатели сохранялись стабильно на достигнутом уровне, однако уровень статистической достоверности показателя прироста ОФВ₁ был недостаточным на поздних сроках беременности.

В когорте пациентов из подгруппы 1Б, находящихся на режиме базисной терапии ИГКС (будесонид в установленных низких дозах в начале беременности) в комбинации с КДБА (сальбутамол) в режиме «по требованию» в сроке 22–24 недели беременности средние показатели ОФВ₁ были несколько снижены в сравнение с беременными из подгруппы 1А и находились практически на уровне исходных ОФВ₁, зафиксированных в начале беременности, однако уровень достоверности показателей был недостаточным. Среди пациенток, отказавшихся от лечения во время беременности, БА в начале беременности определена как хорошо контролируемая, показатели ОФВ₁ были снижены к середине беременности, однако не имели достоверной статистической значимости.

Нами был проведен дополнительный анализ динамики течения бронхиальной астмы во время беременности с помощью исследования - Asthma control Test в начале I триместра, в середине беременности и перед родоразрешением. Отсутствие контроля над симптомами БА в сроке 22 недели гестации сохранялось у 2 пациенток (7,0 %). Согласно разработанному алгоритму наблюдения беременных с БА был осуществлен полный анализ риск-факторов потери контроля БА: проведение «Астма-школы» с консультацией пациентов по соблюдению правильной техники ингаляции ЛП, оценка приверженности к лечению, консультация по соблюдению гипоаллергенного быта; диагностика и лечение сопутствующих аллергических заболеваний; проверка факторов риска потери контроля над заболеванием; диагностика других соматических заболеваний (ГЭРБ и др.) с консультацией смежных специалистов. Все беременные с отсутствием контроля БА продолжали динамическое наблюдение в Московском городском научно-практическом центре аллергологии и иммунологии на базе ГКБ № 52. Пациентки вели дневник самоконтроля БА с записью результатов утренних и вечерних значений показателя ПСВ и цифр АД, были проконсультированы о

необходимости немедленной внеплановой явки на прием к аллергологу при значениях ПСВ, находящихся в красной зоне пикфлоуметра. Явка на плановый осмотр с проведением повторной консультации и прохождением инструментальных исследований (ФВД, FeNO) осуществлялась каждые 14 дней до достижения полного контроля БА. Достижение полного контроля над симптомами БА произошло во всех случаях в третьем триместре: у одной беременной в результате подбора оптимального дозирования комбинированного препарата БУД/ФОР в качестве базисной терапии, то есть переходом на более высокую ступень GINA 2022 г, в другом случае в результате коррекции техники ингаляции и соблюдения гигиены гипоаллергенного быта (прохождение «Астма-школы»).

Все пациентки из подгруппы сравнения 1Б, наблюдаемы по стандартным схемам ведения беременности на фоне БА, заполняли вопросник АСТ при поступлении в приемное отделение родильного дома филиал ГКБ № 52. По данным АСТ-тестирования в когорте пациенток, находящихся на фармакотерапии, отсутствие контроля над симптомами БА зафиксировано у 11 беременных (55,0 %), что указывает на недостаточную эффективность выбранного режима фармакотерапии у беременных в подгруппе сравнения.

В разработанном алгоритме наблюдения беременных с БА по итогам диссертационного исследования для использования в клинической практике предложен инновационный метод скринингового исследования NOex в регламентированные сроки беременности. В исследовании нами был проанализирован показатель реактивного воспаления мерцательного эпителия бронхов, инструментальное исследование которого во время беременности будет отвечать максимальной безопасности и малоинвазивности для пациентов.

Наличие противопоказаний для проведения бронхоконстрикторных тестов во время беременности ограничивает возможность оценки уровня гиперреактивности бронхов – как дополнительного индикатора активности воспаления. Использование дополнительных неинвазивных методик оценки воспаления без ограничений при беременности и более широкое внедрение мониторинга пиковой скорости выдоха по данным пикфлоуметрии,

предусмотренных рекомендуемым алгоритмом (Приложение А) позволит индивидуально и своевременно подобрать противовоспалительную терапию со снижением последующих рисков потери контроля заболевания и развития осложнений беременности

Отдельного внимания заслуживают беременные с верифицированным увеличением уровня NOex в выдыхаемом воздухе ($\text{NOex} > 25$ ppb) диагностируемым во время плановых визитов у 40,0 % беременных основной подгруппы научного исследования. Определение отрицательной динамики NOex на фоне фармакотерапии зафиксировано в рамках инструментального исследования на третьем запланированном визите в сроке 22–24 недели беременности. Согласно разработанному алгоритму наблюдения беременных с БА после определения повышенного уровня NOex в выдыхаемом воздухе в рамках третьего визита был осуществлен диагностический поиск причин существующего субклинического воспаления эпителия дыхательных путей, то есть проведен полный анализ риск-факторов потери контроля БА. Обращает на себя внимание отсутствие клинических симптомов обострения БА и отрицательной динамики индекса вариабельности ПСВ по данным анализа дневников беременных, а также нормальные показатели ОФВ₁ при проведении спирометрии в рамках проведения контрольного третьего визита. Использование инструментального метода исследования оксида азота в выдыхаемом воздухе как скринингового исследования в течение беременности на фоне БА позволило провести объективную оценку воспаления дыхательных путей. После проведения необходимых мероприятий, включенных в протокол анализа риск-факторов потери контроля заболевания, а именно проведение «Астма-школы» с консультацией пациентов по соблюдению правильной техники ингаляции ЛП, оценки приверженности к лечению, консультации по соблюдению гипоаллергенного быта; лечение сопутствующих аллергических заболеваний, пациентам была назначена внеплановая явка на прием врача-аллерголога через 14 дней. В течение 14 дней пациенты осуществляли самостоятельное ведение дневника самоконтроля БА с записью результатов утренних и вечерних значений показателя ПСВ и цифр АД, были

проконсультированы о необходимости немедленной внеплановой явки на прием к аллергологу при значениях ПСВ, находящихся в красной зоне пикфлоуметра. Во время проведения внепланового визита проводилось повторное измерение уровня NOex в выдыхаемом воздухе, АСТ-тестирование и спирометрия с определением ОФВ₁. По результатам проведения инструментальных исследований во время внепланового визита у 5 пациентов зафиксированы нормальные показатели ОФВ₁ и NOex в выдыхаемом воздухе, а также отличный уровень контроля по данным АСТ-тестирования. Однако, у 7 пациентов уровень NOex в выдыхаемом воздухе оставался выше принятых референсных значений. Согласно алгоритму ведения беременных с БА, пациентам был подобран адекватный объем медикаментозного лечения, то есть переход на следующую ступень по GINA 2022 г с использованием таблицы эквивалентных доз ИГКС, необходимого для достижения и поддержания оптимального уровня контроля заболевания и вместе с тем, профилактикой астма-ассоциированных акушерских осложнений. Контроль уровня NOex в выдыхаемом воздухе, а также АСТ-тестирование и спирометрия с определением ОФВ₁ повторно проведены через 14 дней на фоне назначенной фармакотерапии, во всех случаях был диагностирован полный контроль БА.

Следует отметить, что во всех 12 случаях выявленной отрицательной динамики уровня NOex в выдыхаемом воздухе не было диагностировано астма-ассоциированных акушерских осложнений. Результаты наших исследований демонстрируют повышение уровня NOex до возникновения клинических симптомов обострения БА, а значит и до появления астма-ассоциированных акушерских осложнений в клинической практике.

В исследовании продемонстрировано, что скрининговый метод исследования биомаркера субклинического воспаления слизистой бронхиального дерева (NOex) повлиял на дальнейшую тактику ведения беременности на фоне БА в соответствии с разработанным алгоритмом. В ряде случаев консультации по поводу техники ингаляции и оценки приверженности к ИГКС-терапии, а также адекватного лечения сопутствующего аллергического ринита, оказалось достаточным для достижения полного контроля БА. В этих ситуациях

скрининговое исследование уровня NOex в клинической практике отражает показатель приверженности беременной к противоастматической терапии. В остальных случаях высокие уровни NOex по данным двух последующих инструментальных исследований стали причиной к назначению дополнительной фармакотерапии, то есть подбором оптимального гибкого дозирования ИГКС + ДДБА, что привело к достижению полного контроля БА и профилактике астма-ассоциированных гестационных осложнений.

Вторым этапом исследования была оценка перинатальных исходов и частоты встречаемости астма-ассоциированных акушерских осложнений в исследуемых подгруппах и сравнение с контрольной группой пациенток неотягощенных аллергическими заболеваниями. Результаты наиболее актуальных метанализов показывают, что неконтролируемое течение БА связано со значительным риском возникновения гипертензивных расстройств.

В исследовании обнаружено высокая частота гипертензивных нарушений в группе беременных, отягощенных течением бронхиальной астмы на фоне гестации ($p = 0,007$). В подгруппе 1Б у пациентов со стандартными методами обследования и наблюдения БА на фоне беременности частота встречаемости ГАГ наблюдалась достоверно чаще в сравнении с пациентами из подгруппы 1А, находящихся на фармакотерапии БУД/ФОР в системе «единого ингалятора» ($p = 0,02$). Диагноз ГАГ был верифицирован в 13 случаях (43,0 %) от общего числа беременных в подгруппе 1Б и в 5 случаях (16,0 %) в подгруппе 1А. Целью исследования было доказать влияние неконтролируемого течения БА на развитие гипертензии у беременных. В исследовании продемонстрировано наличие статистически значимых корреляций между результатами индекса ночных и дневных симптомов БА по результатам ретроспективного опроса пациенток из подгруппы 1Б и возникновения астма-ассоциированной гестационной артериальной гипертензии в сроке 24 недели и в сроке 35 недель беременности с помощью непараметрического корреляционного анализа ($R_s = 0,31$ и $R_s = 0,77$; $R_{s\ 0.05} = 0,306$). Кроме того, была определена достоверная прямо пропорциональная связь между дополнительными ингаляциями КДБА в качестве симптоматической терапии, отражающей

недостаточный контроль БА во время беременности, и повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. de novo в сроке 24 недели и в сроке 35 недель у беременных из подгруппы 1Б ($R_s = 0,64$ и $R_s = 0,77$; $R_{s\ 0,05} = 0,377$). Соответственно, подводя итоги, важно отметить, что у пациентов, обследуемых по разработанному алгоритму ведения БА на фоне гестации достоверно реже встречались симптомы ГАГ ($p = 0,024$).

Гипертензивные расстройства второй половины беременности в основной группе пациенток были дополнены диагностикой поздней формы ПЭ. Установлено, что ПЭ достоверно чаще встречалась в группе беременных с БА ($p = 0,047$) в сравнение с контрольной группой беременных 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 в 2 случаях (6,0 %).

В подгруппе 1Б у пациентов со стандартными методами обследования и наблюдения БА на фоне беременности диагноз умеренной ПЭ был верифицирован в 4 случаях (13,0 %), а тяжелая форма ПЭ в 2 случаях (6,0 %). Недостаточный уровень контроля БА по результатам проведения АСТ-тестирования перед родоразрешением и опросом пациенток об их дневных и ночных симптомах БА, а также потребности в дополнительных ингаляциях КДБА в третьем триместре беременности, вновь напрямую был связан с увеличением частоты выявления гипертензивных осложнений у беременных.

Учитывая установленную корреляционную связь между неконтролируемым течением БА и возникновением гестационной артериальной гипертензии ($R_s = 0,31$ и $R_s = 0,77$; $R_{s\ 0,05} = 0,306$), в случаях прогрессирования гестационной артериальной гипертензии в преэклампсии патогенетически отражена дальнейшая дезрегуляции иммунных, гуморальных, эндокринологических процессов в ответ на декомпенсацию течения основного соматического экстрагенитального заболевания с развитием поздней формы ПЭ.

Комбинированная фармакотерапия БУД/ФОР в системе «единого ингалятора» с назначением оптимального гибкого дозирования ИГКС по результатам скринингового мониторинга концентраций суррогатных биомаркеров

воспаления при БА в совокупности с проведением спирометрии и АСТ-тестированием согласно разработанному алгоритму наблюдения беременных продемонстрировали надежный контроль воспаления, который опосредованно повлиял на снижение риска возникновения астма-ассоциированных гипертензивных расстройств.

В исследовании продемонстрировано что у беременных, находящихся на комбинированной фармакотерапии БУД/ФОР в системе «единого ингалятора» и скрининговым мониторингом показателей ФВД и концентраций суррогатных биомаркеров воспаления с своевременным подбором оптимальных дозировок ИГКС и переходом на более высокую ступень GINA 2022 г с целью достижения полного контроля заболевания, достоверно реже встречались симптомы УВ ($p = 0,032$) и симптомы угрожающих ПР ($p = 0,044$) в сравнение с пациентками из подгруппы сравнения, наблюдаемых по стандартным схемам ведения беременности с БА. Отметим, что риски прерывания беременности увеличивались среди беременных из подгруппы 1Б в первую очередь среди пациенток с недостаточным контролем заболевания, что подтверждается данными исследования V. Murphy и соавторов [104–105; 109].

Большинство случаев госпитализации пациенток в стационар с симптомами угрожающих очень ранних ПР и ранних ПР в течение II и III триместра выявлено среди пациенток с наибольшим баллом ночных и дневных симптомов БА, а также с максимальной потребностью в дополнительных ингаляциях КДБА с целью купирования симптомов заболевания.

Результаты проведенного исследования доказывают статистически значимое снижение риска преждевременных родов при проведении адекватной базисной терапии и контролируемом течении БА на фоне беременности и не противоречат данным международных исследований. Отметим, что при инициации аллергических механизмов в условиях неконтролируемого течения заболевания возможен сценарий реакции гиперчувствительности первого типа с активацией тучных клеток, метаболизма арахидоновой кислоты. В результате активации метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути выделяются

простагландины. Учитывая повышенную чувствительность к эндогенным простагландинам ПГЕ2 и F2a во время беременности возрастает риски выкидышей и преждевременных родов в когорте пациенток с неконтролируемым воспалением при БА. Еще одним патогенетическим механизмом развития симптомов УВ и ПР служит повышение содержания плацентарного уровня рилизинг-гормона кортикотропина (РГКТ) плода в ответ на гипоксию и стресс матери, усиливающихся при обострении симптомов БА.

По данным диссертационной работы выявлены статистические различия в методе родоразрешения у пациенток исследуемых групп. Частота встречаемости оперативных родоразрешений путем проведения операции кесарева сечения была достоверно выше в основной группе беременных с БА ($p = 0,05$), в которой роды завершились оперативно путем проведения операции кесарева сечения у 19 пациенток (32,0 %).

В подгруппе 1А у пациенток с БА роды завершились путем проведения операции кесарева сечения в 6 случаях (20,0 %), остальные роды закончились рождением плода через естественные родовые пути. Частота оперативных родоразрешений путем проведения операции кесарева сечения достоверно чаще наблюдалась в подгруппе пациенток со стандартными методами обследования во время беременности ($p = 0,052$). Кроме того, операция кесарево сечение в когорте пациенток 1Б подгруппы достоверно чаще была проведена по материнским показаниям в 77 % случаев от общего количества оперативных родоразрешений в исследуемой подгруппе пациенток: тяжелая форма ПЭ – 2 пациентки; дискоординация родовой деятельности – 3 пациентки; слабость родовой деятельности – 2 пациентки. В подгруппе 1Б двум пациенткам (6,0 %) были проведены влагалищные оперативные роды путем наложения вакуум-экстрактора на головку плода. Операция вакуум-экстракция плода проводилась в обоих случаях по акушерским показаниям – упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции.

Следует отметить влияние недостаточного контроля БА на риск оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения по материнским

показаниям. По данным проведенного исследования неправильная стратегия терапия БА во время беременности с отсутствием гибкого дозирования ИГКС в следствие фактора «стероидофобии» и использование дополнительных ингаляций КДБА вызывает риск развития аномалий родовой деятельности (дискоординация родовой деятельности, слабость родовой деятельности) и, в следствие этого, дополнительный риск оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения или влагалищного родоразрешения путем операции вакуум-экстракции.

У пациенток с оптимизированным алгоритмом наблюдения и лечения БА показатели веса и длины новорожденных были достоверно больше в сравнение с антропометрическими показателями детей, родившихся от матерей со стандартными методами обследования и наблюдения БА на фоне беременности ($p = 0,002$ и $p = 0,001$). Средняя масса и длина тела у детей, родившихся у пациенток из подгруппы 1А, составила – 3441,17 г и 50,50 см. В подгруппе пациенток 1Б со стандартными методами обследования и наблюдения БА во время беременности средняя масса и длина тела новорожденных составила – 3017,47 г и 49,72 см. Более того при анализе течения беременности в подгруппе у беременных со стандартными методами обследования и наблюдения БА практически в два раза чаще верифицирован диагноз «задержка роста плода» – в 5 случаях по данным проведенного исследования и в 3 случаях в когорте беременных, обследованных согласно разработанному протоколу (различия статистически недостоверны). Полученные антропометрические данные и частота встречаемости нарушения роста плода не противоречат результатам международных исследований, в которых также отмечается более высокий риск гипотрофии плода и увеличение частоты рождения маловесных детей у женщин с неконтролируемым течением заболевания и неправильной стратегией терапии БА во время беременности.

Результаты наших исследований еще раз демонстрируют, что реализация концепции персонализированной медицины в вопросах наблюдения беременных с аллергическими заболеваниями представляет серьезную междисциплинарную задачу практического акушерства, для решения которой была разработана программа мониторинга заболевания на фоне беременности при участии

профильных врачей-специалистов аллергологов-иммунологов-пульмонологов, основанная на динамической оценки течения заболевания и рекомендациях по схемам лечения с учетом индивидуальных особенностей.

Согласно разработанному алгоритму определен основной принцип современной терапии БА на фоне беременности – в дополнение к рутинной клинико-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 БА, проведением функциональных исследований и полным анализом риск-факторов ухудшения течения БА, позволил превентивно подобрать оптимальное гибкое дозирование ИГКС/ДДБА. Оптимальное дозирование и правильно подобранная комбинация ЛП с удобной системой доставки действующего вещества улучшила приверженность к терапии пациенток основной группы.

Разработанный алгоритм ведения беременных на фоне БА позволил оптимизировать схемы и подходы к фармакотерапии во время беременности, рационально подходить к вопросам маршрутизации пациенток с разным уровнем контроля заболевания. По результатам диссертационного исследования абсолютное большинство беременных достигли полного контроля заболевания, снизилась частота ухудшения течения БА и количество случаев обострения БА, статистически достоверно снизилась частота возникновения астма-ассоциированных гипертензивных осложнений у беременных, улучшились перинатальные исходы беременности на фоне БА.

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 + формотерол) в режиме гибкого дозирования в системе единого ингалятора согласно разработанному алгоритму является эффективной и безопасной терапией БА, так как 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 + формотерол) в режиме гибкого дозирования в системе единого ингалятора и мониторинг контроля БА по оценке показателей АСТ-теста, ОФВ₁ 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 + формотерол) в режиме гибкого дозирования и «по требованию» в системе единого ингалятора.

2. С целью определения динамики течения бронхообструктивного синдрома у беременных показано суточное мониторирование симптомов заболевания, оценка степени реактивного воспаления мерцательного эпителия бронхов (динамическое исследование экспираторный FeNO), оценка показателей тяжести симптомов основного заболевания - Asthma Control Test в начале I триместра, в сроке 22 и 35 недель беременности.

3. При неконтролируемом течении 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

БА – бронхиальная астма

БГР – бронхиальная гиперреактивность

БУД/ФОР – комбинация будесонида с формотеролом

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДДБА – длительно действующие β_2 агонисты

ЕСР – эозинофильный катионный протеин

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЛ-13 – интерлейкин 13

ИЛ-4 – интерлейкин 4

ИЛ-5 – интерлейкин 5

ИМТ – индекс массы тела

КДБА – короткодействующие β_2 агонисты (АТХ: селективные бета 2-адреномиметики)

ЛП – лекарственные препараты

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха

ПЭ – преэклампсия

ФВД – функция внешнего дыхания

ФПК - фетоплацентарный комплекс

ACT – тест по контролю астмы

GINA – Международная стратегия изучения астмы «Глобальная инициатива по бронхиальной астме»

IgE – иммуноглобулин E

IL-5 – интерлейкин 5

NO_x – оксид азота в выдыхаемом воздухе

Ppb – (part per billion) единица измерения концентрации газа в воздухе, отражающая число частиц газа на миллиард частиц воздуха

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С. Н. Авдеев, Н. М. Ненашева, К. В. Жуденков [и др.] // Пульмонология. – 2018. – № 3 (28). – С. 341–358.
2. Авксентьева, М. В. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: отчет по исследованию за 2008–2009 годы / М. В. Авксентьева, Н. И. Ильина, Н. Б. Лазарева, В. В. Омеляновский. – М. : Региональный благотворительный общественный фонд содействия деятельности в сфере пропаганды здорового образа жизни «Качество жизни», 2010.
3. Адо, А. Д. Частная аллергология / А. Д. Адо. – М. : Медицина, 1976. – 512 с.
4. Акарачкова, Е. С. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе / Е. С. Акарачкова, А. Р. Артеменко, А. А. Беляев [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3. – С. 26–32.
5. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р. М. Хаитова, и Н. И. Ильиной. – М. : Фармарус Принт Медиа; 2014.
6. Архипов, В. В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В. В. Архипов, Е. В. Григорьева, Е. В. Гавришина // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 87–93.
7. Баротова, Н. М. Сезонная обращаемость больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, бронхиальной астмой / Н. М. Баротова // Биология и интегративная медицина. – 2017. – №1. – С. 172–178.
8. Баур, К. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: руководство / К. Баур, А. Прейссер ; пер. с англ. под ред. И. В. Лещенко. – М. : ГЭОТАР, 2010. – 192 с.
9. Белевский, А. С. Рекомендации для врачей по проведению занятий в астма-школе и обучающих индивидуальных бесед с пациентами о бронхиальной астме: руководство / А. С. Белевский, Н. П. Княжеская. – М. : Атмосфера, 2011. – 56 с.

10. Белевский, А. С. Оценка контроля бронхиальной астмы с помощью АСТ – теста / А. С. Белевский, Н. П. Княжеская, Ю. К. Новиков // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2007. – № 1. – С. 43–47.
11. Ганиев, А. Г. Основные показатели качества жизни подростков с бронхиальной астмой / А. Г. Ганиев, Л. Р. Хайдарова // Биология и интегративная медицина. – 2019. – № 4. – С. 59–65.
12. Заболеваемость всего населения России в 2017 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. – М., 2018.
13. Захарова, Ю. В. Комплексная оценка уровней достижения контроля над бронхиальной астмой, по критериям GINA, тесту АСТ и показателям клеточного иммунитета / Ю. В. Захарова, А. А. Пунин, Г. Н. Федоров, В. Н. Григорьева // Пульмонология. – 2010. – №2. – С.71–75.
14. Лаврова, О. В. Бронхиальная астма у детей: факторы предрасположенности / О. В. Лаврова, Ю. Р. Дымарская // Практическая пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 2–9.
15. Лопатин, А. С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных / А. С. Лопатин // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 12–18.
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистическая информация Минздрава РФ. – 2015. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014> (дата обращения: 26.06.18).
17. Недостаточный рост плода, требующий предоставление медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации / Рос. общ-во акушеров-гинекологов. – М., 2022.
18. Ненашева, Н. М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии / Н. М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 1 (29). – С. 14–22.
19. Нормальная беременность. Федеральные клинические рекомендации / Рос. Общ-во акушеров-гинекологов. – М., 2022.

20. Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – Краткое издание. – М. : ГЭОТАРМедиа, 2014. – 800 с.
21. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации / Рос. общ-во акушеров-гинекологов. – М., 2021.
22. Симакова, Л. А. «Терапевтическая резистентность» у больных тяжелой бронхиальной астмой / Л. А. Симакова, Ж. А. Миронова, В. И. Трофимов, Е. Д. Янчина, М. В. Дубина // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 108–113.
23. Солиев, А. У. Лечение хронического кашля и бронхиальной астмы / А. У. Солиев // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 5. – С. 47–56.
24. Тотикова, М. Ч. Диагностическое значение определения оксида азота в выдыхаемом воздухе при длительной ремиссии бронхиальной астмы / М. Ч. Тотикова, Л. А. Горячкина, Н. М. Ненашева, Д. С. Фомина // Российский аллергологический журнал. — 2009. – № 1 (3). – С. 77–78.
25. Федорова, А. Н. Клинические проявления бронхиальной астмы у взрослых, заболевших в различном возрасте (детском или взрослом) / А. Н. Федорова, В. Р. Межебовский // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 5.
26. Чучалин, А. Г. Респираторная медицина : руководство / А. Г. Чучалин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007.
27. Чучалин, А. Г. Клиническая респираторная медицина : руководство / А. Г. Чучалин. – М., 2007. – Т. 1. – 668 с.
28. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма: Клинические рекомендации / А. Г. Чучалин. – М. : «Атмосфера», 2008. – 35 с.
29. Чучалин, А. Г. Факторы, влияющие на качество жизни больных с бронхиальной астмой / А. Г. Чучалин, А. С. Белевский, И. В. Смоленов // Пульмонология. – 2004. – № 1. – С. 69–83.
30. Чучалин, А. Г. Стандартизация тестов исследования легочной функции / А. Г. Чучалин // Пульмонология. Приложение. – 1993. – С. 61–62.
31. Хайтов, Р. М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Р. М. Хайтов, Н. И. Ильина. – М. : Геотар-Медиа, 2009. – 419 с.

32. Abdullah, K. Effect of asthma exacerbation during pregnancy in women with asthma: a population-based cohort study / K. Abdullah, J. Zhu, A. Gershon [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – № 2 (55). – P.330–335.
33. Al-Hussainy, A. Consequences of maternal psychological stress during pregnancy for the risk of asthma in the offspring / A. Al-Hussainy, R. Mohammed // *Scand. J. Immunol.* – 2021. – № 1 (93). – P. 12–19.
34. Almeshari, M. A. Physiological tests of small airways function in diagnosing asthma: a systematic review / M. A. Almeshari, N. Y. Alobaidi, R. G. Edgar [et al.] // *BMJ. Open Respir. Res.* – 2020. – №7. – P. 1–7.
35. Almeshari, M. A. The diagnosis of asthma. Can physiological tests of small airways function help? / M. A. Almeshari, J. Stockley, E. Sapey // *Chron. Respir. Dis.* – 2021. – № 18. – P. 14–17.
36. Ayrim, A. Influence of self-reported snoring and witnessed sleep apnea on gestational hypertension and fetal outcome in pregnancy / A. Ayrim, E. A. Keskin, D. Ozol // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011. – № 2 (283). – P. 195–199.
37. Bokern, M. P. Risk factors for asthma exacerbation during pregnancy: protocol for a systematic review and meta-analysis / M. P. Bokern, A. L. Robijn, M. E. Jensen [et al.] // *Syst. Rev.* – 2022. – № 1 (11). – P. 115.
38. Bokern, M. P. Factors Associated with Asthma Exacerbations During Pregnancy / M. P. Bokern, A. L. Robijn, M. E. Jensen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – № 12. – P. 4343–4352.
39. Bosi, A. Acute severe asthma: management and treatment / A. Bosi, R. Tonelli, I. Castaniere, E. Clini, B. Beghè // *Minerva Med.* – 2021. – № 2 (5). – P. 605–614.
40. Boulet, L. P. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later / L. P. Boulet, H. K. Reddel, E. Bateman // *Eur. Respir. J.* – 2019. – № 2 (54). – P. 110.
41. Bousquet, J. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence / J. Bousquet, H. J. Schüneman, A. Togias // *J. Allerg. Clin. Immunol.* – 2020. – № 1 (145). – P. 70–80.

42. Bousquet, J. Allergic rhinitis and its impact on asthma / J. Bousquet, P. Cauwenberge, N. Khaltaev // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2001. – № 108 (5 Suppl.). – P. 147–334.
43. Bravo-Solarte, D. C. Asthma in pregnancy / D. C. Bravo-Solarte, D. P. Garcia-Guaqueta, S. E. Chiarella // *Allergy Asthma Proc.* – 2023. – № 1 (44). – P. 24–34.
44. Brightling, C. E. Asthma exacerbations during pregnancy: A need for precision medicine / C. E. Brightling // *Respirology.* – 2020. – № 7 (25). – P. 670–671.
45. Bränn, E. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum / E. Bränn, A. Edvinsson, A. Rostedt Punga [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – № 1 (9). – P. 1863.
46. Cairns, C. B. Status Asthmaticus Gravidus: Emergency and Critical Care Management of Acute Severe Asthma During Pregnancy / C. B. Cairns, M. Kraft // *Immunol. Allergy. Clin. North Am.* – 2023. – № 1 (3). – P. 87–102.
47. Cardet, J. C. Nonrespiratory Comorbidities in Asthma / J. C. Cardet, A. A. Bulkhi, R. F. Lockey // *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – № 9 (11). – P. 3887–3897.
48. Chaiprom, P. Pregnancy Outcomes among Women with Intermittent Asthma: A Retrospective Cohort Study / P. Chaiprom, R. Sekararithi, T. Tongsong, K. Traisrisilp // *Int. J. Environ Res Public Health.* – 2021. – № 12 (18). – P. 6376.
49. Chambers, C. D. The safety of asthma medications during pregnancy and lactation: Clinical management and research priorities / C. D. Chambers, J. A. Krishnan, L. Alba [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – № 6 (7). – P. 2009–2020.
50. Chowdhury, N. U. Sex and gender in asthma / N. U. Chowdhury, V. P. Guntur, D. C. Newcomb, M. E. Wechsler // *Eur Respir Rev.* – 2021. – № 30. – P. 21–23.
51. Chuchalin A. G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A. G. Chuchalin, N. Khaltaev, N. S. Antonov [et al.]. – DOI: 10.2147/COPD.S67283 // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014. – № 1 (9). – P. 963–974.
52. Clark, D. A. Why did your mother reject you? Immunogenetic determinants of the response to environmental selective pressure expressed at the uterine level / D. A.

Clark, P. C. Arck, G. Chaouat // American Journal of Reproductive Immunology. – 1999. – № 1 (41). – P. 5–22.

53. Cleary, B. J. Medication use in early pregnancy-prevalence and determinants of use in a prospective cohort of women / B. J. Cleary, H. Butt, J. D. Strawbridge [et al.] // Pharmacoeconomics and Drug Safety. – 2010. – № 4 (19). – P. 408–417.

54. Clifton, V. L. Neonatal death is a major concern for Indigenous women with asthma during pregnancy and could be prevented with better models of care / V. L. Clifton, J. Das, V. Flenady [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2022. – № 1 (2). – P. 160–163.

55. Clifton, V. L. Maternal asthma as a model for examining fetal sex-specific effects on maternal physiology and placental mechanisms that regulate human fetal growth / V. L. Clifton, V. E. Murphy // Placenta. – 2004. – № 25. – P. 45–52.

56. Cohen, J. M. Poorly Controlled Asthma During Pregnancy Remains Common in the United States / J. M. Cohen, B. T. Bateman, K. F. Huybrechts [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2019. – № 7 (8). – P. 2672–2680.

57. Cornelius, D. C. Inflammatory mediators: a causal link to hypertension during preeclampsia / D. C. Cornelius, J. Cottrell, L. M. Amara, B. LaMarca // British Journal of Pharmacology. – 2019. – № 12 (176). – P. 1914–1921.

58. Cornelius, D. C. TH17 and IL-17 — mediated autoantibodies and placental oxidative stress play a role in the pathophysiology of pre-eclampsia / D. C. Cornelius, B. Lamarca // Minerva Ginecologica. – 2014. – № 3 (66). – P. 243–249.

59. Cox, L. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update / L. Cox, H. Nelson, R. Lockey // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – № 127 (1 Suppl.). – P. 1–55.

60. Cusack, R. P. Pharmacotherapeutic management of asthma in pregnancy and the effect of sex hormones / R. P. Cusack, G. M. Gauvreau // Expert Opin. Pharmacother. – 2021. – № 2 (3). – P. 339–349.

61. Cusack, R. P. Use of Asthma Medication During Gestation and Risk of Specific Congenital Anomalies / R. P. Cusack, C. E. Whetstone, G. M. Gauvreau // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2023. – № 1 (3). – P. 169–185.

62. D'Amato, M. The impact of cold on the respiratory tract and its consequences to respiratory health / M. D'Amato, A. Molino, G. Calabrese [et al.] // Clin. Transl. Allergy. – 2018. – № 8. – P. 20–24.

63. Das, J. Maternal asthma during pregnancy and extremes of body mass index increase the risk of perinatal mortality: a retrospective cohort study / J. Das, C. Andrews, V. Flenady, V. L. Clifton // J. Asthma. – 2022. – № 9 (10). – P. 2108–2116.

64. Ericson, A. Use of drugs during pregnancy – unique Swedish registration method that can be improved / A. Ericson, B. Kallen // Swedish Med. Products Agency. – 1999. – V. 1. – P. 8.

65. Esden, J. Diagnosis and Treatment of Asthma in Nonpregnant Women / J. Esden, N. Pesta-Walsh // J. Midwifery Womens Health. – 2019. – № 1 (4). – P. 18–27.

66. Fang, L. Immunologic and Non-Immunologic Mechanisms Leading to Airway Remodeling in Asthma / L. Fang, Q. Sun, M. Roth // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – № 3 (21). – P. 757.

67. Fazel, N. Prospective cohort study of pregnancy complications and birth outcomes in women with asthma / N. Fazel, M. Kundi, E. Jensen-Jarolim [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2018. – № 2 (298). – P. 279–287.

68. Fazel, N. Quality of life and asthma control in pregnant women with asthma / N. Fazel, M. Kundi, E. Jensen-Jarolim [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2021. – № 1 (21). – P. 415.

69. Franklin, K. A. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus / K. A. Franklin, P. A. Holmgren, F. Jönsson // Chest. – 2000. – № 1 (117). – P. 137–141.

70. Gandler, A. Improving Asthma Outcomes During Pregnancy in Underserved Communities / A. Gandler, E. S. Schulman, E. J. Yoo // Immunol. Allergy. Clin. North Am. – 2023. – № 1 (3). – P. 199–208.

71. Gans, M. D. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes / M. D. Gans, T. Gavrilova // Paediatr. Respir. Rev. – 2020. – № 36. – P. 118–127.

72. Gupta, K. K. Medical management of rhinitis in pregnancy / K. K. Gupta, S. Anari // *Auris. Nasus. Larynx.* – 2022. – № 6 (9). – P. 905–911.

73. Hansen, C. Medication exposure in pregnancy risk evaluation program: the prevalence of asthma medication use during pregnancy / C. Hansen, P. Joski, H. Freiman [et al.] // *Maternal and Child Health Journal.* – 2013. – № 9 (17). – P. 1611–1621.

74. Hasegawa, K. Management of Asthma Exacerbations in the Emergency Department / K. Hasegawa, S. S. Craig, S. J. Teach, C. A. Camargo // *J. Allergy Clin. Immunol Pract.* – 2021. – № 7 (9). – P. 2599–2610.

75. Hinks, T. S. Treatment options in type-2 low asthma / T. S. Hinks, S. J. Levine, G. G. Brusselle // *Eur. Respir. J.* – 2021. – № 1 (57). – P. 518–528.

76. Holst, B. S. Inflammatory changes during canine pregnancy / B. S. Holst, M. H. Gustavsson, A. Johannisson [et al.] // *Theriogenology.* – 2019. – № 1. – P. 285–292.

77. Howley, M. M. Asthma Medication Use and Risk of Birth Defects: National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011 / M. M. Howley, E. A. Papadopoulos, C. M. Van Bennekom [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – № 8 (10). – P. 3490–3499.

78. Huang, J. New Treatments for Asthma / J. Huang, M. Pansare // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2019. – № 5 (6). – P. 925–939.

79. Ibrahim, W. H. Asthma knowledge, care, and outcome during pregnancy: The QAKCOP study / W. H. Ibrahim, F. Rasul, M. Ahmad [et al.] // *Chron. Respir. Dis.* – 2019. – № 16. – P. 147–149.

80. Issa, S. Association between the timing of asthma diagnosis and medication use during pregnancy / S. Issa, C. Longo, A. Forget, L. Blais // *Pharmacotherapy.* – 2021. – № 4 (41). – P. 342–349.

81. Jöud, A. Infertility, pregnancy loss and assisted reproduction in women with asthma: a population-based cohort study / A. Jöud, E. Nilsson-Condori, L. Schmidt [et al.] // *Hum Reprod.* – 2022. – № 12 (37). – P. 2932–2941.

82. Kallen, B. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy / B. Kallen, H. Rydhstroeme, A. Aberg // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – V. 93, № 3. – P. 392–395.

83. Kemppainen, M. Enternal asthma is associated with increased risk of perinatal mortality / M. Kemppainen, A. M. Lahesmaa-Korpinen, P. Kauppi [et al.] // PloS One. – 2018. – № 5 (13). – P. 19–23.
84. Kim, S. Effect of pregnancy in asthma on healthcare use and perinatal outcomes / S. Kim, J. Kim, S. Y. Park [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2015. – № 5 (136). – P. 1215–1223.
85. King-Biggs, M. B. Asthma / M. B. King-Biggs // Ann. Intern. Med. – 2019. – № 7 (171). – P.49–64.
86. Kunc, P. Biomarkers of Bronchial Asthma / P. Kunc, J. Fabry, M. Lucanska, R. Pecova // Physiol. Res. – 2020. – № 69 (Suppl. 1). – P. 29–34.
87. Kuruvilla, M. E. Epidemiology and risk factors for asthma / M. E. Kuruvilla, K. Vanijcharoenkarn, J. A. Shih, F. E. Lee // Respir. Med. – 2019. – № 149. – P. 16–22.
88. Kwah, J. H. Asthma in adults: Principles of treatment / J. H. Kwah, A. T. Peters // Allergy Asthma Proc. – 2019. – № 6 (40). – P. 396–402.
89. Kwah, J. H. Asthma and allergies in pregnancy / J. H. Kwah, W. W. Stevens // Allergy Asthma Proc. – 2019. – № 6 (40). – P. 414–417.
90. Levy, M. L. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update / M. L. Levy, L. B. Bacharier, E. Bateman [et al] // NPJ. Prim. Care Respir. Med. – 2023. – № 1 (33). – P. 7.
91. Li, P. Hypertensive disorders in pregnancy and risk of asthma in offspring: a systematic review and meta-analysis / P. Li, T. Xiong, Y. Hu // BMJ. Open. – 2021. – № 9 (11). – P. 46–69.
92. Letter from Robert Meyer, to AstraZeneca dated December 31, 2001 regarding new drug application dated February 16, 2001. – URL: www.fda.gov/cder/foi/appletter/2001/20441s12ltr.pdf
93. Liu, J. Clinical utility of ultrahigh fractional exhaled nitric oxide in predicting bronchial hyperresponsiveness in patients with suspected asthma / J. Liu, R. Xu, C. Zhan [et al] // Postgrad. Med. J. – 2019. – № 95 (1128). – P. 541–546.
94. Lommatzsch, M. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults / M. Lommatzsch, R. Buhl, S. Korn // Dtsch Arztebl Int. – 2020. – № 25 (117). – P. 434–444.

95. Longo, C. Timing of Maternal Asthma Diagnosis in Relation to Adverse Perinatal Outcomes / C. Longo, A. Forget, M. Schnitzer, L. Blais // *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – № 6 (8). – P. 1938–1946.

96. Martinez-Garcia, M. A. Inhaled Corticosteroids and Bronchiectasis: Friend or Foe? / M. A. Martinez-Garcia // *J. Clin. Med.* – 2023. – № 9 (12). – P. 3322.

97. Matsunaga, K. Japanese Respiratory Society Assembly on Pulmonary Physiology. An official JRS statement: The principles of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement and interpretation of the results in clinical practice / K. Matsunaga, I. Kuwahira, M. Hanaoka [et al] // *Respir Investig.* – 2021. – № 1 (9). – P. 34–52.

98. Meakin, A. S. The impact of maternal asthma during pregnancy on fetal growth and development: a review / A. S. Meakin, Z. Saif, N. Seedat, V. L. Clifton // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2020. – № 4 (12). – P. 1207–1216.

99. Miller, R. L. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management / R. L. Miller, M. H. Grayson, K. Strothman // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2021. – № 6 (8). – P. 1430–1441.

100. Morten, M. Managing Asthma in Pregnancy (MAP) trial: FENO levels and childhood asthma / M. Morten, A. Collison, V. E. Murphy [et al] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2018. – № 6 (142). – P. 1765–1772.

101. Murphy, V. E. Exacerbations of asthma following step-up and step-down inhaled corticosteroid and long acting beta agonist therapy in the managing asthma in pregnancy study / V. E. Murphy, M. E. Jensen, P. G. Gibson // *J. Asthma.* – 2022. – № 2 (9). – P. 362–369.

102. Murphy, V. E. Biomarker-guided management reduces exacerbations in non-eosinophilic asthma in pregnancy: A secondary analysis of a randomized controlled trial / V. E. Murphy, C. M. Porsbjerg, A. L. Robijn, P. G. Gibson // *Respirology.* – 2020. – № 7 (25). – P. 719–725.

103. Murphy, V. E. Beliefs about medicines and adherence to asthma medications during pregnancy / V. E. Murphy, A. L. Robijn, T. B. Metcalfe [et al] // *J. Asthma.* – 2023. – № 7 (60). – P. 1446–1454.

104. Murphy, V. E. Asthma in pregnancy – Management, maternal co-morbidities, and long-term health / V. E. Murphy // *Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol.* – 2022. – № 85. – P. 45–56.

105. Nakamura, Y. Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for adult asthma 2020 / Y. Nakamura, J. Tamaoki, H. Nagase [et al] // *Allergol. Int.* – 2020. – № 4 (69). – P. 519–548.

106. Namazy, J. A. Chronic Management of Asthma During Pregnancy / J. A. Namazy, M. Schatz // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2023. – № 1 (43). – P. 65–85.

107. Namazy, J. A. Contemporary management and treatment strategies for asthma during pregnancy / J. A. Namazy, M. Schatz // *Expert Rev. Respir Med.* – 2021. – № 9 (15). – P. 1149–1157.

108. Namazy, J. A. Management of Asthma during Pregnancy: Optimizing Outcomes and Minimizing Risk. / J. A. Namazy, M. Schatz // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – № 1 (39). – P. 29–35.

109. Padem, N. Classification of asthma / N. Padem, C. Saltoun // *Allergy Asthma Proc.* – 2019. – № 6 (40). – P. 385–388.

110. Pali-Schöll, I. Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication / I. Pali-Schöll, J. Namazy, E. Jensen-Jarolim // *World Allergy Organ. J.* – 2017. – № 1 (10). – P. 10.

111. Pape, K. Maternal life and work stressors during pregnancy and asthma in offspring / K. Pape, X. Liu, C. S. Sejbæk [et al] // *Int. J. Epidemiol.* – 2021. – № 6 (49). – P. 1847–1855.

112. Pelaia, C. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma / C. Pelaia, C. Crimi, A. Vatrella, C. Tinello [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 603–612.

113. Reddel, H. K. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes / H. K. Reddel, L. B. Bacharier, E. D. Bateman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2022. – № 1 (205). – P. 17–35.

114. Rejnö, G. Maternal asthma and early fetal growth, the MAESTRO study / G. Rejnö, C. Lundholm, S. Saltvedt [et al] // Clin. Exp. Allergy. – 2021. – № 7 (51). – P. 883–891.
115. Rey, A. Evaluation of asthma course in pregnancy / A. Rey, E. Jassem, M. Chelminska // Ginekol. Pol. – 2019. – № 8 (90). – P. 464–469.
116. Robijn, A. L. Factors Associated with Nonadherence to Inhaled Corticosteroids for Asthma During Pregnancy / A. L. Robijn, D. Barker, P. G. Gibson [et al] // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2021. – № 3 (9). – P. 1242–1252.
117. Robijn, A. L. Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / A. L. Robijn, M. P. Bokern, M. E. Jensen [et al] // Eur. Respir. Rev. – 2022. – № 31 (164). – P. 220–239.
118. Robijn, A. L. Inhaled corticosteroid use during pregnancy among women with asthma: A systematic review and meta-analysis / A. L. Robijn, M. E. Jensen, K. McLaughlin [et al] // Clin. Exp. Allergy. – 2019. – № 11 (49). – P. 1403–1417.
119. Robijn, A. L. Recent developments in asthma in pregnancy / A. L. Robijn, V. E. Murphy, P. G. Gibson // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2019. – № 1 (25). – P. 11–17.
120. Rohn, M. C. H. Asthma Medication Regimens in Pregnancy: Longitudinal Changes in Asthma Status / M. C. H. Rohn, D. R. Stevens, J. Kanner [et al] // Am. J. Perinatol. – 2023. – № 2 (40). – P. 172–180.
121. Rupani, H. Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management / H. Rupani, B. D. Kent // Chest. – 2022. – № 4 (161). – P. 906–917.
122. Santa, C. Predictive factors of non-adherence to asthma medication in pregnancy / C. Santa, E. Milheiro Tinoco, P. Barreira, R. Lima // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. – 2022. – № 2 (54). – P. 84–89.
123. Schatz, M. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification / M. Schatz, M. P. Dombrowski, R. Wise [et al] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2003. – № 2 (112). – P. 283–288.

124. Schoettler, N. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine / N. Schoettler, M. E. Streck // *Chest*. – 2020. – № 3 (157). – P. 516–528.
125. Scotney, E. Diagnosis and Management of Problematic Severe Asthma / E. Scotney, S. Saglani // *Acta. Med. Acad.* – 2020. – № 2 (49). – P. 117–129.
126. Shaked, E. Maternal asthma: pregnancy course and outcome / E. Shaked, T. Wainstock, E. Sheiner, A. Walfisch // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – № 1 (32). – P. 103–108.
127. Stern, J. Asthma epidemiology and risk factors / J. Stern, J. Pier, A. A. Litonjua // *Semin Immunopathol.* – 2020. – № 1 (42). – P. 5–15.
128. Stevens, D. R. Determining the Clinical Course of Asthma in Pregnancy / D. R. Stevens, N. Perkins, Z. Chen [et al] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2022. – № 3 (10). – P. 793–802.
129. Stoup, T. Prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte / T. Stoup, C. Chenivresse // *Rev. Mal. Respir.* – 2021. – № 6 (38). – P. 626–637.
130. Tanacan, A. The Effect of Asthma Severity on Perinatal Outcomes: A Tertiary Hospital Experience / A. Tanacan, E. Fadiloglu, E. D. Celebioglu [et al] // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* – 2021. – № 4 (225). – P. 333–340.
131. The Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/> (access date: 04.03.2022). – Текст : электронный.
132. Tidemandsen, C. Asthma Is Associated With Pregnancy Loss and Recurrent Pregnancy Loss: A Nationwide Cohort Study / C. Tidemandsen, P. Egerup, C. S. Ulrik [et al] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2022. – № 9 (10). – P. 2326–2332.
133. Tidemandsen, C. Unique Aspects of Asthma in Women / C. Tidemandsen, E. S. Halvard Hansen, S. M. Rasmussen [et al] // *Clin. Chest. Med.* – 2021. – № 3 (42). – P. 497–506.
134. Vieira, A. C. Asthma and pregnancy in the 2020 decade: still a matter of concern / A. C. Vieira, H. Pité, M. J. Morais-Almeida // *Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2022. – № 25 (35). – P. 6498–6504.

135. Von Mutius, E. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention / E. Von Mutius, H. H. Smits // *Lancet*. – 2020. – № 396 (10254). – P. 854–866.

136. Wang, H. Asthma in Pregnancy: Pathophysiology, Diagnosis, Whole-Course Management, and Medication Safety / H. Wang, N. Li, H. Huang // *Can. Respir. J.* – 2020. – № 22. – P. 840–842.

137. Wang, M. Maternal asthma and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / M. Wang, W. He, M. Li [et al.] // *Hypertension in Pregnancy*. – 2020. – № 1 (39). – P. 12–24.

138. Xu, X. A non-invasive strategy for suppressing asthmatic airway inflammation and remodeling: Inhalation of nebulized hypoxic hUCMSC-derived extracellular vesicles / X. Xu, Y. Wang, X. Luo [et al.] // *Front Immunol.* – 2023. – № 14. – P. 115–119.

139. Yui, A. C. Asthma, Sinusitis, and the Risk of Active Tuberculosis / A. C. Yui, Soh A. Z., Chee C. B. E. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – № 2 (7). – P. 641–648.

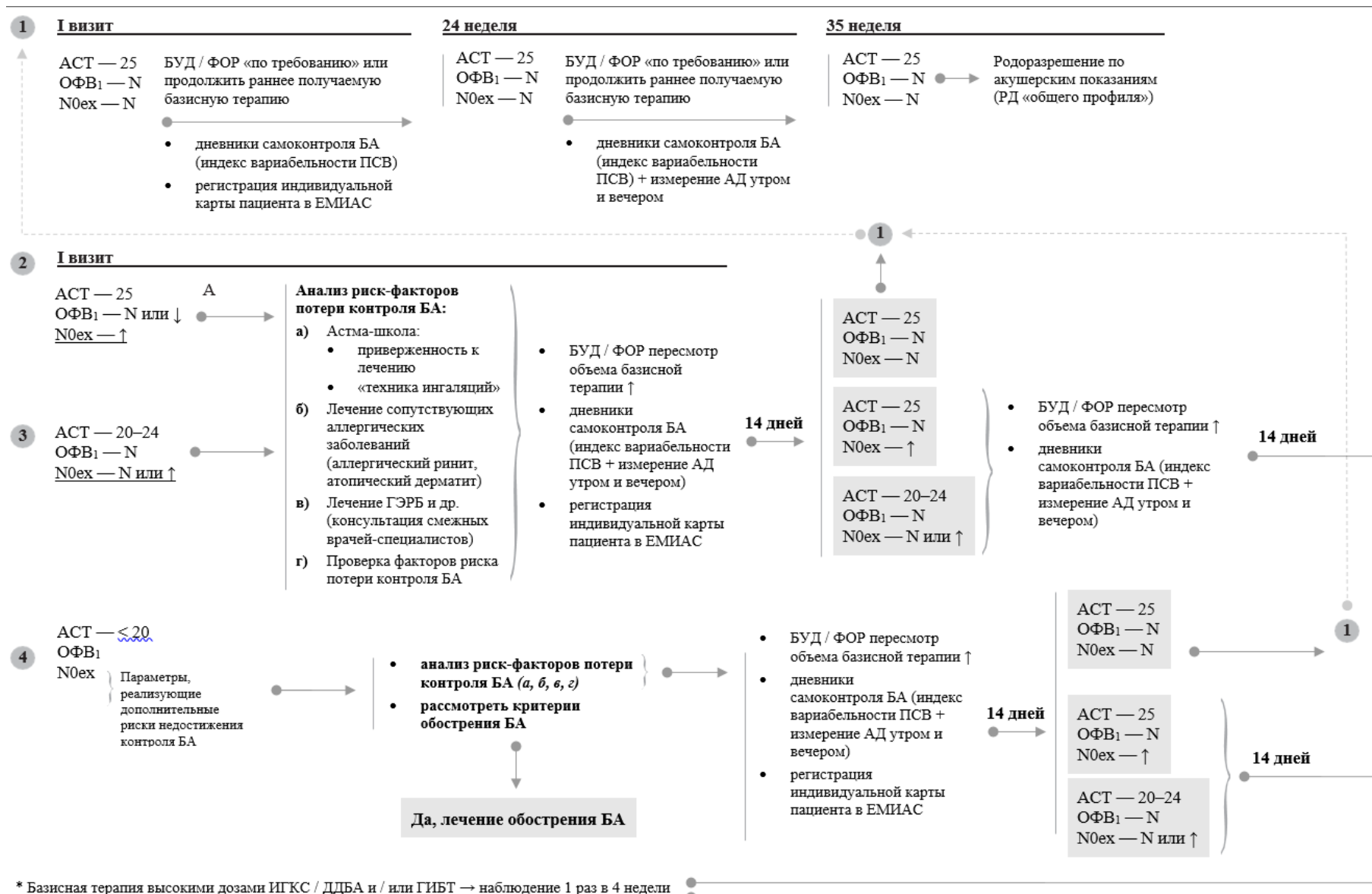
140. Yland, J. J. Perinatal Outcomes Associated with Maternal Asthma and Its Severity and Control During Pregnancy / J. J. Yland, B. T. Bateman, K. F. Huybrechts [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – № 6 (8). – P. 1928–1937.

141. Yoo, E. J. Clinical characteristics of severe asthma exacerbations among innercity women in pregnancy / E. J. Yoo, N. L. Lee, K. P. Huang [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – № 1 (8). – P. 395–397.

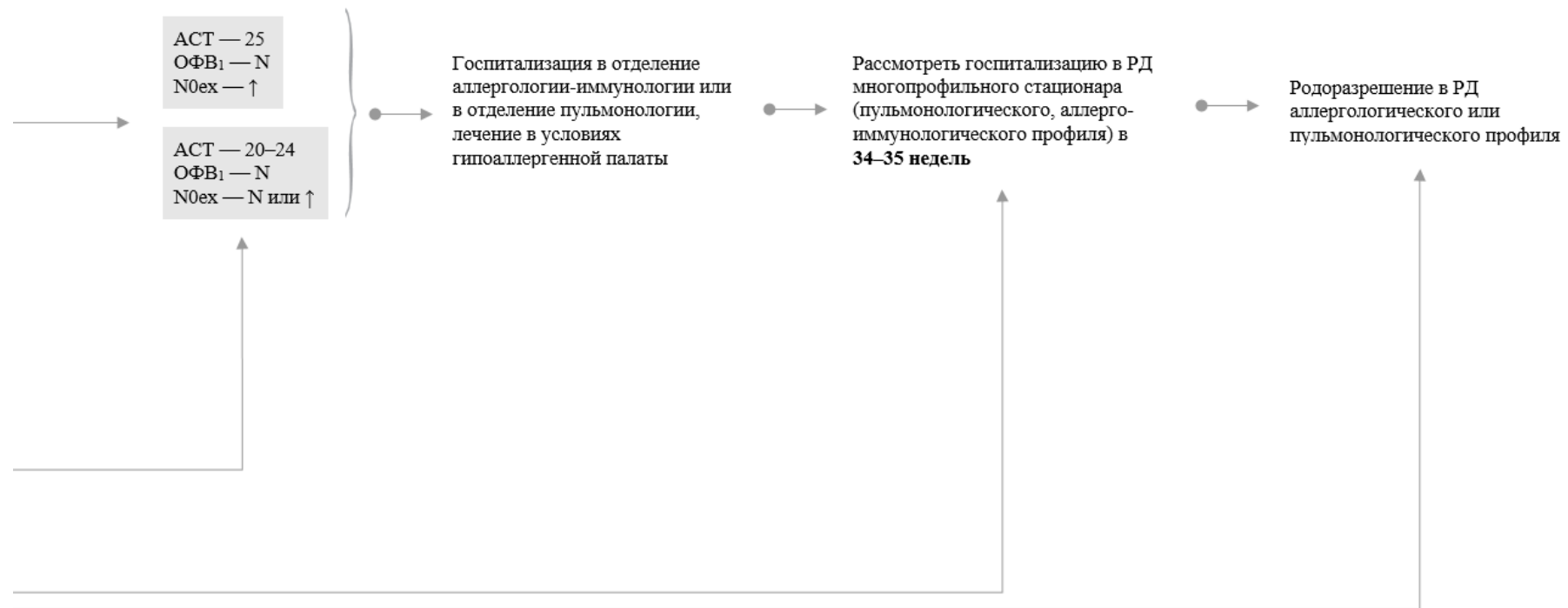
142. Yoo, E. J. Improving Asthma Symptoms Among Innercity Women During Pregnancy: A Prospective Cohort Intervention / E. J. Yoo, J. F. Most, N. L. Lee [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – № 9 (10). – P. 3672–3678.

Приложение А

Алгоритм ведения беременных с бронхиальной астмой вне обострения заболевания (с дополнениями)



* Базисная терапия высокими дозами ИГКС / ДДБА и / или ГИБТ → наблюдение 1 раз в 4 недели



Приложение Б

Вопросник для пациента с бронхиальной астмой

ВОПРОСНИК ДЛЯ ПАЦИЕНТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ФИО: _____

Дата рождения: _____

Контактная информация (адрес, телефон) _____

Наличие аллергических заболеваний: астма, аллергический ринит (насморк), аллергия на цветение, атонический дерматит/экзема у Ваших родственников (подчеркните заболевание и укажите степень родства) _____

Возраст появления астмы у Вас _____

Продолжительность бронхиальной астмы _____

С какого времени симптомы _____ Когда установили диагноз.

Что провоцирует симптомы бронхиальной астмы:

Домашняя пыль и клещ дом. пыли _____

Шерсть домашних животных (кошка, собака) _____

Пыльца деревьев (апрель-май) _____

Пыльца злаковых трав (июнь-июль) _____

Пыльца сорных трав (август-сентябрь) _____

Грибковые аллергены (влажная, сырая погода, сырые помещениях) _____

Физическая нагрузка _____

Вирусные инфекции _____

Лекарственные препараты (указать какие).

Пищевые продукты (указать какие) _____

Другое (указать) _____

Как часто у Вас случаются обострения бронхиальной астмы ?

Реже 1 раза в год _____ 1 раз в год _____

2-3 раза в год _____ > 3 раз в год _____

Как часто Вы лечитесь в стационаре по поводу бронх, астмы (за последние 5 лет)?

Реже 1 раза в год _____ 1 раз в год _____

2-3 раза в год _____ > 3 раз в год _____

За последний год было ли обострение астмы? _____

Лечились ли Вы в стационаре по поводу него? _____

За последний год сколько дней Вы не могли работать или выполнять Вашу обычную работу по дому из-за бронхиальной астмы ?

О дней _____ 1 неделю _____ 2 недели _____

3 недели _____ > 4 недели _____

Какую терапию бронхиальной астмы Вы получаете (за последний год)?

Серетид (укажите суточную дозу) _____

Симбикорт (укажите суточную дозу) _____

Беклазон (укажите суточную дозу) _____

Фликсотид (укажите суточную дозу) _____

Пульмикорт (укажите суточную дозу) _____

Кленил (укажите суточную дозу) _____

Преднизолон (дексометазон) в таблетках _____

Другое (указать) _____

Вы получаете эти препараты постоянно (каждый день) _____

ИЛИ периодически (курсами, укажите какими) _____

С какого времени Вы получаете эти препараты _____

Для облегчения приступов астмы Вы применяете:

Беротек _____ Беродуал _____ Вентолин _____

Сальбутамол _____ ' _____ Саламол _____

Другое (указать что) _____

Укажите как часто Вы прибегали к этим препаратам за последний месяц ?

1- 4 раза в месяц 2-3 раза в неделю _____

1 раз в день _____ 2-3 раза в день _____ > 3 раз в день _____

Есть ли у Вас аллергический ринит (насморк) _____

С какого времени _____

Насколько выражены симптомы?

Легкие _____ Средние _____ Сильные _____

Беспокоят периодически _____ постоянно _____

Какое лечение по поводу аллергического ринита Вы получаете?

Антигистаминные препараты (кларитин, супрастин, тавегил, цетрин, ксизал, эриус, телфаст, кестин, кетотифен, зиртек и др.) _____

Интраназальные кортикостероиды (фликсоназе, назонекс, тафенназаль)

Назальные сосудосуживающие капли (нафтизин, називин, отривин, длянос и др.)

Есть (были) ли у Вас кожные проявления аллергии?

Атопический дерматит/экзема (экссудативный диатез) в детстве _____

Атопический дерматит/экзема в настоящее время _____

Крапивница _____

Проводилось ли Вам лечение аллергенами (подкожными инъекциями в верхнюю треть плеча): **ДА**

HET

Если ☐ ДА. ☐ какими ☐ аллергенами

Сколько курсов (лет) _____

Оцените эффективность лечения аллергенами:

НЕ эффективно Умеренно эффективно Выраженный эффект

Длительность эффекта: 1 год 2 года 3 года 4 года 5 лет >5 лет

Какие сопутствующие заболевания Вы имеете?

(укажите их длительность)

Какую сопутствующую терапию Вы получаете?

Приложение В
Дневники самоконтроля симптомов бронхиальной астмы и мониторинга
артериального давления

ДАТА	ПСВ / АД утро	Дневные симптомы	Ночные симптомы	Количество ингаляций симптоматической терапии	ПСВ / АД вечер

Подсчет дневных симптомов	Подсчет симптомов в ночное время
0= Симптомов днем не было 1= Симптомы отмечались в течение одного короткого периода в дневное время 2 = Симптомы отмечались-в течение 2-х или большего числа коротких периодов в дневное время 3 = Симптомы отмечались в течение большей части дня, но не влияли на мою повседневную деятельность 4 = Симптомы отмечались в течение большей части дня и нарушали мою повседневную деятельность	0= Симптомы вынудили меня проснуться один раз или встать раньше чем обычно 2 = Симптомы вынудили меня проснуться два раза или чаще (включая преждевременное вставание) 3 = Симптомы вынудили меня бодрствовать большую часть ночи 4 = Симптомы были настолько значительны, что я совсем не спал (а)