

УДК 616.248

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Лаврова О.В., Петрова М.А., Федосеев Г.Б.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6—8

Ключевые слова: астма, терапия, осложнения беременности**Цель.** Анализ характера терапии бронхиальной астмы, а также течения беременности у пациенток с бронхиальной астмой в период с 2002 по 2017 г.**Материалы и методы.** С 2002 по 2017 г. обследованы и проходили наблюдение в период беременности 3890 пациенток, страдающих бронхиальной астмой. Проводилось комплексное клинико-функциональное обследование. Пациентки находились под наблюдением акушера-гинеколога весь срок беременности, проходили стандартное обследование, оценивалась частота осложнений беременности. Было проведено сравнение характера базисной терапии бронхиальной астмы в группах пациенток с персистирующим течением заболевания, наблюдавшихся с 2002 по 2009 г. (1-я группа) и с 2010 по 2017 г. (2-я группа) в сопоставлении с частотой встречаемости осложнений беременности в данных группах.**Результаты.** При сравнении частоты встречаемости угрозы прерывания беременности, гипертензивных расстройств, преэклампсии выявлена достоверно более низкая частота встречаемости этих осложнений беременности во 2-й группе (2010–2017 гг.). При этом частота назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в составе комбинированных препаратов возросла с 21,79 до 63,87%, что практически в три раза превышает данный показатель в 1-й группе (2002–2009 гг.).**Заключение.** При сопоставлении изменений в характере базисной терапии, произошедших с 2002 по 2017 г., с достоверным снижением частоты встречаемости осложнений беременности в группе, наблюдавшейся с 2010 по 2017 г., можно предположить, что именно терапия комбинированными препаратами ИГКС/агонистов β_2 -адренорецепторов длительного действия позволяет наиболее полноценно обеспечивать контроль бронхиальной астмы, приводя к снижению частоты осложнений беременности.

Введение

Бронхиальная астма является наиболее часто встречающимся хроническим заболеванием дыхательной системы у беременных. В Санкт-Петербурге на симптомы этого заболевания указывают 14,9% женщин в период гестации [1]. В последние десятилетия проведено большое число исследований, результаты которых позволяют сделать вывод о возможности вынашивания здорового ребенка женщиной, страдающей бронхиальной астмой. Залогом успешного развития беременности и родов является контролируемое течение бронхиальной астмы, которое может быть достигнуто при назначении адекватной тяжести заболевания базисной терапии [2, 3]. В последние 15 лет появилось много

высокоэффективных препаратов для лечения больных бронхиальной астмой, однако вопросы лечения пациенток, страдающих данным заболеванием в период беременности, не могут считаться полностью решенными. Так, в ряде исследований [4] было показано отсутствие негативного влияния на мать и плод ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) пульмикорт-турбухалер (будесонид), что послужило причиной частой отмены при наступлении беременности других групп препаратов, которые позволяли достичь контроля бронхиальной астмы в период, предшествующий беременности, хотя никаких данных о негативном их влиянии на мать и плод не имеется. Вместе с тем результаты исследования, проведенного Cossette и соавт. [5], показывают, что различий в эффективности и безопасности будесонида и другого, наиболее часто используемого препарата для лечения бронхиальной астмы у беременных, флутиказона, не имеется. Также нет и указаний на возможность негативного

*Адрес для корреспонденции*Лаврова Ольга Вольдемаровна
E-mail: loverova@bk.ru

влияния агонистов β_2 -адренорецепторов длительного действия (ДДБА), а именно формотерола, сальметерола, на течение беременности и родов [5]. Единственно возможным негативным эффектом этой группы препаратов при беременности является наличие у них токолитического действия (расслабления мускулатуры матки), которое теоретически может приводить к запаздыванию сроков родов.

Целью исследования был анализ характера терапии бронхиальной астмы, а также течения беременности у пациенток с бронхиальной астмой в период с 2002 по 2017 г. Исследование носило наблюдательный характер.

Материалы и методы

В Центре ранней диагностики аллергических заболеваний ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2002 по 2017 г. обследованы и проходили наблюдение и лечение в период беременности 3890 пациенток, страдающих бронхиальной астмой. В базу данных включены 2200 пациенток. Пульмонологом проводилось комплексное клинично-функциональное обследование, включавшее в себя тщательный сбор анамнеза, объективное исследование, функциональное исследование системы внешнего дыхания (спирография и общая плетизмография до и после ингаляции агониста β_2 -адренорецепторов). Все пациентки находились под наблюдением акушера-гинеколога весь срок беременности с момента постановки на учет в женской консультации, проходили стандартное обследование, оценивалась частота осложнений беременности, сроки родоразрешения, состояние новорожденных. Среди осложнений беременности нами выделены наиболее серьезные из них: угроза прерывания беременности; гипертензивные осложнения в III триместре беременности, и в частности – преэклампсия. Исследование носило контролируемый нерандомизированный характер. Рандомизированные исследования у беременных женщин запрещены по этическим соображениям. Группы формировались последовательно.

Так как показанием для проведения базисной терапии ИГКС или ИГКС+ДДБА является персистирующее течение бронхиальной астмы, нами были проанализированы группы пациенток с легким – 747 человека (33,95%), среднетяжелым – 486 человек (22,09%) и тяжелым – 63 (2,86%) персистирующим течением заболевания. Проведено сравнение характера базисной терапии бронхиальной астмы в группах пациенток, наблюдавшихся с 2002 по 2009 г. (1-я группа) и с 2010 по 2017 г. (2-я группа) в сопоставлении с частотой встречаемости осложнений беременности в данных группах.

Статистический анализ проводился на персональном компьютере «Pentium III» с использованием пакета программ «SPSS 12.0 for Windows» (русская версия). Оценка достоверности различий средних

величин в несвязанных группах проводилась с применением критерия Стьюдента (двухвыборочного t-критерия для независимых выборок). Нормальность распределения доказывалась на основании соответствия выборки правилу трех сигм. Критической величиной уровня значимости р считали 0,001.

Результаты

Согласно полученным результатам, большинство пациенток страдали бронхиальной астмой легкого течения (1632 человека – 74,18%) интермиттирующего или персистирующего.

Абсолютное большинство (2046 человек – 93%) пациенток имели аллергическую природу заболевания. Наиболее часто (в 76% случаев – 1672 человека) отмечались признаки сенсибилизации к группе бытовых аллергенов. Анализ основных причин обострения бронхиальной астмы в период беременности показал, что ведущими среди них являются острые респираторные вирусные инфекции; контакт с аллергенами; снижение дозы или отмена ИГКС; замена комбинированного препарата ИГКС/ДДБА на изолированный прием ИГКС.

Анализ частоты встречаемости осложнений беременности показал, что как в 1-й, так и во 2-й группе наиболее часто угроза прерывания беременности была отмечена в I триместре (табл. 1). Ко II триместру в обеих группах происходило достоверное ($p=0,028$) снижение частоты встречаемости этого осложнения. При сравнении частоты встречаемости угрозы прерывания беременности в III триместре выявлена достоверно ($p<0,001$) более низкая частота встречаемости этого осложнения во 2-й группе (2010–2017 гг.).

При анализе осложнений третьего триместра беременности отмечено достоверное ($p<0,001$) снижение всех видов гипертензивных расстройств во 2-й группе пациенток (2010–2017 гг.). Особо необходимо отметить снижение частоты встречаемости тяжелой преэклампсии почти в семь раз во 2-й группе пациенток. В подгруппе больных со среднетяжелым течением бронхиальной астмы не отмечено ни одного случая тяжелой преэклампсии (табл. 2).

Анализ характера терапии, проводившейся в обследованных группах пациенток, показал, что в I триместре получали препараты, содержащие ИГКС, 42,89% пациенток 1-й группы (166 человек) и 46,43% пациенток 2-й группы (413 человек). Однако во 2-й группе отмечено увеличение практически в 3 раза числа пациенток, получавших комбинированные препараты ИГКС/ДДБА (табл. 3). Полноценность получаемой пациентками терапии во II триместре беременности была существенно выше, чем в первом. Более 70% в 1-й группе и более 80% во 2-й получали ИГКС, причем частота назначения ИГКС в составе комбинированных препаратов во 2-й группе возросла до 63,87% (465 человек), что практически в три раза превышает

Таблица 1. Различия в частоте встречаемости угрозы прерывания беременности в 1-й и 2-й группе пациенток

	I триместр		II триместр		III триместр	
	n	%	n	%	n	%
1-я группа						
2002–2009 гг. (n=387)	144	33,43	87	21,76*	72	17,92
БАЛТ (n=244)	94	38,52	58	23,77	50	20,49
БАСТ (n=120)	45	37,50	23	19,17	17	14,17
БАТТ (n=23)	5	21,74	6	26,08	5	21,74
2-я группа						
2010–2017 гг. (n=909)	290	31,91	158	17,38*	87	9,57**
БАЛТ (n=503)	151	30,02	85	16,91	52	10,34
БАСТ (n=366)	130	35,52	62	16,39	30	8,97
БАТТ (n=40)	14	35,00	14	35,00	4	10,00

Примечание. БАЛТ – бронхиальная астма легкого, БАСТ – бронхиальная астма среднетяжелого, БАТТ – бронхиальная астма тяжелого персистирующего течения. Достоверность различий (P) * p=0,028; ** p<0,001.

Таблица 2. Различия в частоте встречаемости гипертензивных расстройств в 1-й и 2-й группе пациенток

	Гипертензивные расстройства		Умеренная преэклампсия		Тяжелая преэклампсия		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я группа								
2002–2009 гг. (n=387)	90	23,26	46	11,89	7	1,81	143	36,95
БАЛТ (n=244)	55	22,54	34	13,93	4	1,64	93	38,11
БАСТ (n=120)	24	20,00	12	10,00	2	1,67	38	31,67
БАТТ (n=23)	4	17,39	10	42,86	3	13,04	17	73,91
2-я группа								
2010–2017 гг. (n=909)	90	9,90	77	8,47	2	0,25**	169	18,59**
БАЛТ (n=503)	60	11,93	42	8,35	2	0,40	104	20,68
БАСТ (n=366)	37	9,84	35	9,56	0	0	72	19,40
БАТТ (n=40)	2	5,0	10	25,00	2,5	2,5	14	32,50**

Примечание. Сокращения те же, что в табл. 1. Достоверность различий (P) ** p<0,001.

данный показатель в 1-й группе (2002–2009 гг.). В III триместре беременности ИГКС получали 86,36% пациенток, причем частота назначения комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА составляла почти 70% от всех назначенных ИГКС. Во 2-й группе больных практически в 3 раза выросла

частота назначения пульмикорт/формотерола и в 9 раз – сальметерол/флутиказона.

Было также проведено сравнение сроков родов у пациенток с бронхиальной астмой, получавших ДДБА в период с 2002 по 2009 г., со сроками родов у пациенток, проходивших лечение с 2010 по 2017 г. (табл. 4).

Таблица 3. Различия в характере терапии по триместрам беременности в 1-й и 2-й группе пациенток

Терапия в I триместре								
	Все ИКГС		Пульмикорт/ формотерол		Сальметерол/ флутиказон		Все ИКГС/ДДБА	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я группа								
2002–2009 гг. (n=387)	166	42,89	30	18,07	6	3,61	36	21,68
БАЛТ (n=244)	70	28,69	13	18,57	1	1,4	14	20,0
БАСТ (n=120)	66	55,00	13	10,83	3	4,54	16	24,24
БАТТ (n=23)	19	82,61	4	21,05	2	10,53	6	31,58
2-я группа								
2010–2017 гг. (n=909)	413	46,43	181	44,07	78	19,61	259	62,71**
БАЛТ (n=503)	156	31,01	78	50,0	17	10,90	95	60,90
БАСТ (n=366)	221	60,38	96	43,44	49	22,17	145	65,61
БАТТ (n=40)	36	90,00	7	19,44	12	33,33	19	52,78
Терапия во II триместре								
1-я группа								
2002–2009 гг. (n=387)	280	72,35*	53	18,93	8	2,86	61	21,79
БАЛТ (n=244)	154	63,11	25	16,23	0	0,00	25	16,23
БАСТ (n=120)	105	87,50	23	21,90	6	5,71	29	27,62
БАТТ (n=23)	21	91,30	5	23,81	2	9,52	7	33,33
2-я группа								
2010–2017 гг. (n=909)	728	80,09*	330	45,32	135	18,54	465	63,87**
БАЛТ (n=503)	365	72,56	179	49,04	47	12,88	226	61,92
БАСТ (n=366)	323	88,25	144	44,58	77	23,84	221	68,42
БАТТ (n=40)	40	100,00	7	17,50	11	27,50	18	45,00
Терапия в III триместре								
1-я группа								
2002–2009 гг. (n=387)	287	74,16	68	17,54	9	2,33	77	26,83
БАЛТ (n=244)	159	65,16	33	13,52	0	0,00	33	13,52
БАСТ (n=120)	105	87,50	28	23,33	7	5,83	35	29,16
БАТТ (n=23)	23	100,00	7	30,43	2	8,70	9	39,13
2-я группа								
2010–2017 гг. (n=909)	785	86,36	380	48,41	161	20,51*	541	68,92**
БАЛТ (n=503)	401	79,72	212	42,15	65	12,92	277	55,07**
БАСТ (n=366)	344	93,99	161	43,99	83	22,68	244	66,61
БАТТ (n=40)	40	100,0	7	17,50	13	32,50	20	50,00

Примечание. Сокращения те же, что в табл. 1. Достоверность различий (P) * p=0,019; ** p<0,001.

Таблица 4. Различия в сроках родов у пациенток 1-й и 2-й групп

	Преждевременные роды		Своевременные роды		Запоздалые роды	
	2002–2009 гг., n=387	2010–2017 гг., n=909	2002–2009 гг., n=387	2010–2017 гг., n=909	2002–2009 гг., n=387	2010–2017 гг., n=909
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%
Всего пациенток	26/6,72	64/7,04	352/91,06	828/91,11	11/2,84	14/1,54
БАЛТ 1-я группа (n=244) 2-я группа (n=503)	24/9,84	32/6,36	212/86,89	464/92,25	2,87	1,39*
БАСТ 1-я группа (n=120) 2-я группа (n=366)	5/4,17	22/6,01	114/95,0	341/93,17	0,83	0,82
БАТТ 1-я группа (n=23) 2-я группа (n=40)	3/13,04	9/22,5	20/86,96	31/77,5	0	0

Примечание. Сокращения те же, что в табл. 1. Достоверность различий (P) * p=0,024.

Полученные нами данные показывают, что в обеих группах больных более чем в 90% случаев отмечались своевременные роды. Частота запоздалых родов была низкой в обеих группах, причем в подгруппе пациенток с легким персистирующим течением бронхиальной астмы, наблюдавшихся с 2010 по 2017 г., запоздалые роды встречались вдвое реже, чем у пациенток, наблюдавшихся с 2002 по 2009 г., хотя именно в этой подгруппе частота назначения препаратов ИГКС/ДДБА выросла в данные сроки более чем в четыре раза.

Обсуждение

При сопоставлении изменений в характере базисной терапии, произошедших с 2002 по 2017 г. и характеризующихся достоверным снижением частоты встречаемости осложнений беременности во 2-й группе (наблюдавшейся с 2010 по 2017 г.), можно предположить, что именно терапия комбинированными препаратами ИГКС/ДДБА позволяет наиболее полноценно обеспечивать контроль бронхиальной астмы в период беременности, приводя к снижению частоты ее осложнений. Таким образом, предположение о возможном действии ДДБА на сроки родов (токолитический эффект) опровергается полученными нами данными.

Информация об источниках финансирования

Финансирование работы проводилось за счет бюджета ПСПБГМУ им. академика И.П.Павлова.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – О.В. Лаврова, Г.Б. Федосеев.
- Сбор и обработка материала – О.В. Лаврова.
- Статистическая обработка материала – О.В. Лаврова.
- Написание текста – О.В. Лаврова, М.А. Петрова.
- Редактирование – Г.Б. Федосеев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лаврова ОВ, Петрова МА. Первые результаты анализа распространенности аллергических заболеваний у женщин детородного возраста в г. Санкт-Петербурге. Медицинский альянс. 2017;(4):88-92 [Lavrova OV, Petrova MA. The first results of the analysis of prevalence of allergic diseases at women of childbearing age in St. Petersburg. Medical Alliance. 2017;(4):88-92 (In Russ.)].
2. Charlton RA, Hutchison A, Davis KJ. Asthma Management in Pregnancy. PLoS One. 2013;8:e60247. DOI: 10.1371/journal.pone.0060247.
3. Rejnö G, Lundholm C, Gong T, Larsson K, Saltvedt S, Almqvist C. Asthma during pregnancy in a population-based study – pregnancy complications and adverse perinatal outcomes. PLoS One. 2014;9:e104755. DOI: 10.1371/journal.pone.0104755.
4. Christensson C, Thorén A, Lindberg B. Safety of inhaled budesonide: clinical manifestations of systemic corticosteroid-related adverse effects. Drug Saf. 2008;31:965-988. DOI: 10.2165/00002018-200831110-00002.
5. Cossette B, Beauchesne MF, Forget A, Lemièrre C, Larivée P, Rey E, Blais L. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;112:459-464. DOI: 10.1016/j.anai.2014.02.010.

Статья поступила 12.03.2019 г., принята к печати 20.05.2019 г.
Рекомендована к публикации Т.Г. Федосковой

Информационная страница

Лаврова Ольга Вольдемаровна, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ пульмонологии, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

Петрова Мария Анатольевна, ГБОУ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, НИИ пульмонологии, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Федосеев Глеб Борисович, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы. Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

FEATURES OF ASTHMA TREATMENT DURING PREGNANCY

Lavrova O.V., Petrova M.A., Fedoseev G.B.

Pavlov First State Medical University of St. Petersburg; 6–8, L. Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russia

Key words: asthma, treatment, pregnancy complications

Study goal. To analyse asthma therapy in pregnant women with bronchial asthma at a period since 2002 to 2017.

Materials and methods. 3890 pregnant women with asthma were examined and followed up during pregnancy at a period since 2002 to 2017. Comprehensive clinical-functional examination was conducted. Patients were under surveillance of the obstetrician-gynecologist during the whole pregnancy, standard procedures were carried out, and the frequency of complications of pregnancy was estimated. Basic therapy of asthma was compared in groups with the persistent asthma duration, followed up since 2002 to 2009 (1 group) and since 2010 to 2017 (2 group). Also, frequency of pregnancy complications was estimated in these groups.

Results. The second group (2010–2017) demonstrated reliably lower frequency of threatening abortion, hypertension and preeclampsia. At the same time the frequency of inhaled corticosteroids (ICS) administration as a part of the combined therapy increased from 21.79% to 63.87% (almost to three times) in comparison with the first group (2002–2009).

Conclusions. Combined therapy with ICS/LABA provides most complete control of bronchial asthma, and decreases frequency of pregnancy complications in pregnant women with BA.