

Лечение обострений бронхиальной астмы у беременных женщин перед родами

1 — Российский государственный медицинский университет

2 — Московский областной институт акушерства и гинекологии

O.L.Libman, A.G.Chuchalin, I.O.Shuginin

Therapy of asthma exacerbation in pregnant women

Summary

The aim of this study was development of effective and safe method for treatment of asthma exacerbation in pregnant women. The study involved 120 pregnant women with exacerbation of moderate asthma, of them 40 women of the study group received regular adequate basic therapy for asthma and were treated with nebulized budesonide (Pulmicort suspension) for exacerbation; 40 pregnant women of the control group also received regular basic therapy for asthma during pregnancy but were given systemic prednisolone and theophylline for the exacerbation; the retrospective group included 40 pregnant women who did not receive basic therapy for asthma and were treated with IV theophylline during exacerbation. In the study group patients, FVC grew by 12.75 % and FEV₁ increased by 13.7 % after 5 days of treatment with budesonide 1 000 mg daily, and dyspnea improved which allowed reduction in the daily dose to 250 mg. The control group patients were given 120 to 240 mg/d of theophylline and 30 to 40 mg/d of prednisolone. The total duration of the therapy was 7 to 10 days. The growth in FVC and FEV₁ were 11.55 % and 13.1 %, respectively. These patients still needed high doses of short-acting β_2 -agonists, they had tachycardia and tendency to decrease in placental lactogen and estriol levels. The newborn infants of both group mothers did not differ in birth weight and length parameters or Apgar score. Complicated delivery outcomes were noted in retrospective and control groups, which were intrauterine growth retardation (22% vs 5.5%, respectively), acute foetal hypoxia (17.5% vs 2.5%, respectively), and chronic foetal hypoxia (37.5% vs 2.5%, respectively). There were not complications in the study group women. Perinatal mortality rate was 7.5% in the retrospective group only. Therefore, nebulised budesonide administered during asthma exacerbation in pregnant women was equally effective as systemic steroids, allowed shortened hospital stay and reduced complication rate during pregnancy and delivery.

Резюме

Целью нашего исследования явилась разработка эффективного и безопасного метода лечения обострений БА у беременных. Обследованы 120 беременных женщин с БА средней степени тяжести в стадии обострения: 40 беременных, которые получали адекватную базисную терапию БА, и обострения БА купировались небулизированным будесонидом (Пульмикорт-суспензия) (основная группа); 40 беременных, которые также получали во время беременности базисную терапию БА, но обострения купировались внутривенным или пероральным преднизолоном и эуфиллином (контрольная группа). Третью, ретроспективную группу составили 40 беременных, которые не получали базисной терапии БА и купировали обострения внутривенным введением эуфиллина. В основной группе через 5 дней лечения будесонидом в дозе 1 000 мкг/сут прирост ЖЕЛ составил 12,75 %, ОФВ₁ 13,7 %, уменьшилась одышка, что позволило снизить дозу будесонида до 250 мкг/сут. В контрольной группе доза эуфиллина составила 120–240 мг/сут, преднизолона — 30–40 мг/сут. Общая продолжительность терапии составила 7–10 дней. На фоне лечения прирост ЖЕЛ составил 11,55 %, ОФВ₁ — 13,1 %, но отмечалась тахикардия и сохранялась высокая потребность в β_2 -агонистах короткого действия, отмечалась тенденция к снижению плацентарного лактогена и эстриола. Значимых отличий в состоянии новорожденных по весо-ростовым показателям и шкале Апгар от матерей обеих групп не было. Осложнения состояния новорожденных встречались в ретроспективной и контрольной группах: задержка внутриутробного развития (25 и 5,5 % соответственно), острая (17,5 и 2,5 % соответственно) и хроническая гипоксия (37,5 и 2,5 % соответственно). В основной группе осложнений не наблюдалось. Перинатальная смертность встречалась в 7,5 % только в ретроспективной группе. Таким образом, небулизированный будесонид при купировании обострений БА у беременных не уступает по эффективности системным стероидам, но позволяет значительно сократить сроки обострения, уменьшить длительность пребывания в стационаре, снизить число осложнений во время беременности и родов.

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором играют роль многие клетки и клеточные элементы. Хроническое заболевание вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувству стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения.

Это заболевание представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всех странах мира. БА поражает людей всех возрастов, может носить тяжелый характер и подчас приводит к летальному исходу.

В России распространенность БА на 1997 г. составляла 5–8 %, а астмоподобных симптомов — 39,1 % [1], в настоящее же время заболеваемость составляет более 9 % всего населения [2].

Статистические данные, предоставленные НИИ Пульмонологии за 2004 г. свидетельствуют также о неуклонном росте заболеваемости БА на территории РФ. Так, в 1998 г. в г. Москве на 100 тыс. населения

диагноз БА был зарегистрирован в 891 случае, в 2000 г. — в 966, в 2002 г. — в 1 069. Повышенный рост заболеваемости, согласно данным, отмечается в мегаполисах, таких как г. Москва и г. Санкт Петербург.

Тем не менее часто встречаемые во многих изданиях цифры 0,4–1 %, отражающие распространенность БА среди беременных женщин [3], скорее всего, соответствуют официальному, а не фактическому статистическому показателю по распространенности этого заболевания. Далеко не секрет, что за показателями распространенности астмы в годовых отчетах лечебных учреждений стоят, в основном, тяжелые клинические формы заболевания. Интермиттирующая и легкая персистирующая степени БА, составляющие большую часть заболевания, очень часто скрываются под маской бронхитов, острых и хронических [4].

Беременность вызывает изменения во всех органах и системах женского организма, что сказывается на сохранении плода и последующих родах через естественные родовые пути [5]. Меняется гормональный и иммунный профиль [6–8]. Поэтому гестацию можно рассматривать как иммунологический конфликт с момента зачатия. Однако до сих пор выявленные иммунологические, генетически детерминированные признаки БА при беременности не были тщательно осмыслены. Сложные патогенетические связи между репродуктивной системой и дыхательной системой женского организма при беременности и БА пока изучены недостаточно, что диктует необходимость применения системного подхода в научных исследованиях.

БА во время беременности — проблема, требующая пристального внимания и глубокого изучения. Это связано не только с ростом распространенности БА, но и с кардинальным пересмотром подходов к диагностике и лечению заболевания, произошедшим за последнее десятилетие [9].

Насущной проблемой, требующей обоснованных разработок в научно-практической и методологической плоскостях, является лечение БА в период беременности с помощью современных контролируемых препаратов, к которым, в первую очередь, относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) [10]. Несмотря на доказанную эффективность иГКС при БА, значительной проблемой является низкий комплаинс, т. е. приверженность больных следовать предписанной терапии. Показано, что лишь около 40 % всех больных БА добросовестно выполняют назначения врача [11]. Одной из причин низкого комплаинса в России являются также социально-экономические проблемы.

Применение препаратов для лечения БА для достижения оптимального контроля БА оправдано даже тогда, когда их безопасность при беременности не бесспорна. Практикуемое в настоящее время полное прекращение лечения БА в период беременности часто приводит к потере контроля над ее симптомами и развитию внутриутробной гипоксии и гипотро-

фии плода, являющихся показанием для досрочного родоразрешения. В то же время течение беременности у женщин, контролирующих БА, такое же, как у здоровых беременных [4].

У беременных БА встречается в 4–5,6 % случаев. Во время беременности тяжесть течения БА нередко меняется, и пациенткам требуется подчас тщательное наблюдение и изменение схемы лечения. Воздействие беременности на БА различное. Наблюдаются случаи как улучшения, стабилизации, так и ухудшения течения заболевания [12]. В среднем соотношение случаев с улучшением течения, стабилизацией и ухудшением можно соотносить как 1 : 1 : 1 [13].

Руководство по лечению БА Британского торакального общества рекомендует использовать терапию пероральными стероидами как средство контроля над симптомами у пациентов с БА тяжелого течения. Точно установлено, что применение пероральных стероидов влечет за собой ряд побочных эффектов [4].

БА оказывает неблагоприятное действие на беременность. Особо неблагоприятны обострения БА как во время беременности, так и во время родов, когда перед врачами стоит вопрос о назначении системных стероидов [4].

Целью нашего исследования явилась разработка эффективного и безопасного метода лечения обострений БА у беременных.

Нами были обследованы 120 беременных женщин, страдающих БА средней степени тяжести. Терапия обострений проводилась пациенткам в стационарных условиях. Исследование проводилось на базе 2-й акушерской клиники МОНИИАГ. Критериями госпитализации служили наличие ежедневных признаков бронхообструкции в легких, усиление одышки при обычной физической нагрузке, появления кашля со слизистой мокротой, ухудшение общего самочувствия, наличие гиперреактивности бронхиального дерева по данным спирометрии (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) менее 80 % долж., снижение пиковой скорости выдоха по показанию пикфлоуметра, увеличение разброса пиковой скорости выдоха более 30 % в течение суток, а также увеличение потребности в β_2 -агонистах на значительное количество вдохов). За время обследования пациентки проводили ежедневную пикфлоуметрию. Из аускультативных данных отметим, что над всеми легочными полями выслушивались сухие свистящие хрипы.

В первую, основную группу (I) вошли 40 беременных, которые получали адекватную базисную терапию во время беременности, и обострения БА купировались небулайзерной терапией будесонидом в виде суспензии (Пульмикорт суспензия). Во вторую (II), контрольную группу вошли также 40 беременных, которые получали во время беременности базисную терапию, но обострения купировались путем внутривенного или перорального введения преднизолона и эуфиллина. Третью, ретроспективную группу (III) составили 40 беременных. По данным анализа

историй болезни этих пациенток, они не получали базисной терапии на протяжении всей беременности и обострения у них купировались путем внутривенного введения эуфиллина.

Пациентки трех групп были сопоставимы по возрасту, соответственно возраст пациенток I группы составил 26 (22,25–31), II группы — 26,5 (23–31) и III группы — 28,5 (23,25–33,5) лет. Все пациентки были в 3-м триместре беременности и срок гестации составил 38,5 (37–40) нед. Самопроизвольные роды в I группе составили 36 (90 %), во II группе — 34 (85 %) и в III группе — 30 (75 %). Кесарево сечение в I группе было произведено 4 (10 %) пациенткам, во II группе — 6 (15 %) и в III группе — 10 (25 %). Наложение акушерских щипцов было произведено пациенткам II и III в 2,5 % случаев.

В основной группе по данным спирометрии исходные показатели составили: ФЖЕЛ 71,1 % (67,4–78,5), ЖЕЛ 73,6 % (69,3–77,9), ОФВ₁ 68,4 % (65,2–74,8), МОС₇₅ 49,3 % (32,3–64,2). После проведенного лечения будесонидом в виде суспензии в дозе 1 000 мкг/сут. в течение 5 сут. отмечалось повышение спирометрических показателей ФЖЕЛ 81,1 % (70,4–88,5), ЖЕЛ 86,35 % (72,4–92,3), ОФВ₁ 82,1 % (74,7–93,5), МОС₇₅ 57 % (49,6–62,7). Прирост ЖЕЛ составил 12,75 %, ОФВ₁ — 13,7 %.

Как правило, одышка уменьшалась на 2-й день лечения, признаки бронхообструкции исчезали на 5-й день лечения, что позволило снизить дозу будесонида в виде суспензии с 1 000 мкг/сут. до 250 мкг/сут. на фоне лечения индивидуальным ингалятором и в дальнейшем перевести пациенток на базисную терапию только индивидуальным ингалятором.

Контрольная группа больных получала эуфиллин и преднизолон в дозе в среднем от 120 до 240 мг/сут. внутривенно или *per os* в дозе 30–40 мг с последующим снижением дозы и переводом на индивидуальный ингалятор. Исходные спирометрические показатели в этой группе составили ФЖЕЛ 70,5 % (68,8–74,3), ЖЕЛ 72,45 % (68,3–75,8), ОФВ₁ 67,4 % (63,6–72,8), МОС₇₅ 50,5 % (49,3–53,4). После проведенного лечения также отмечалось увеличение спирометрических показателей, которые составили ФЖЕЛ 80 % (77,2–84,7), ЖЕЛ 84 % (75,8–89,1), ОФВ₁ 80,5 % (77,9–84,6), МОС₇₅ 57,2 % (55,7–60,1). Соответственно, прирост ЖЕЛ составил 11,55 %, ОФВ₁ — 13,1 %. На фоне проводимого лечения у пациенток отмечалась тахикардия, и сохранялась высокая потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Общая продолжительность терапии составила 7–10 дней.

Снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД), наличие дыхательной недостаточности сопровождаются изменениями метаболизма и нарушением состояния клеточных мембран, что приводит к патологии сосудистой стенки, а также развитию ДВС-синдрома с изменением маточно-плацентарного кровообращения. В свою очередь это приводит к снижению синтетической функции плаценты.

Особое внимание уделялось изучению функции фетоплацентарного комплекса (ФПК).

Исходя из того, что на фоне проводимой терапии БА улучшались спирометрические показатели, газообмен в легких, а также улучшалась трофика органов, не запускался каскад реакций, приводящий к нарушению функции ФПК.

В ходе изучения гормональной функции ФПК определяли уровни плацентарного лактогена (ПЛГ), α -фетопротейна, эстриола и кортизола новорожденных. В результате проводимого лечения во II группе отмечалась тенденция к снижению ПЛГ, эстриола за счет стероидной терапии. При этом у контрольной группы на фоне применения стероидных гормонов внутривенно или *per os* показатели были ниже 25 персентильного уровня (таблица).

По данным проводимой кардиотокографии показатели у основной и контрольной групп не имели значимых отличий и соответствовали нормальным показателям.

Состояния новорожденных оценивалось по весо-ростовым показателям, по шкале Апгар. Значимых отличий по весо-ростовым показателям и по показателям шкалы Апгар у новорожденных от матерей обеих групп обследования не было, и они составили: длина 50 см (49–51,5), вес 3 300 гр (3 200–3 400). Оценка на 1-й мин после рождения 8 (8–9) баллов, на 5-й мин после рождения — 9 (8–9) баллов.

Осложнения у новорожденных отмечались у пациенток ретроспективной группы. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) наблюдалась у 25 % рожденных детей, острая гипоксия — у 17,5 %, хроническая гипоксия — у 37,5 %, перинатальная смертность встречалась в 7,5 %. В контрольной группе ЗВУР наблюдалась у 5,5 %, острая гипоксия — у 2,5 %, хроническая гипоксия — у 2,5 %. Это связано с неадекватным лечением БА и более длительным купированием симптомов БА в период обострения. В группе детей, рожденных от матерей, получавших будесонид в виде суспензии, данных осложнений не наблюдалось.

ИГКС более предпочтительны для лечения БА у беременных, чем системные препараты, в связи с меньшей лекарственной нагрузкой на организм беременной женщины.

Небулайзерная терапия будесонидом в виде суспензии и β_2 -агонистами через небулайзер позволяет снизить количество осложнений во время беременности и в родах.

Таблица
Результаты исследования гормонов ФПК

	I группа	II группа
ПЛГ, н/моль	35 (4–46)	11,5 (4–39)*
Эстриол, нг/мл	44 (2–76)	26 (4–68)
α -фетопротейн, МЕ/л	78 (45–85)	81 (49–96)
Кортизол новорожденных, нмоль/л	25 (12–45)	22 (12–38)

Примечание: * — $p < 0,05$.

Адекватное и быстрое лечение обострений БА является эффективной мерой профилактики перинатальной патологии (фетоплацентарная недостаточность, ЗВУР, хроническая гипоксия и т. д.).

На основании проведенного исследования и оценки функционирования ФПК, а также состояния здоровья новорожденных нет причин предполагать повышенный риск для плода от применения будесонида в виде суспензии, используемого для лечения обострения БА в период беременности. Показано, что ИГКС позволяют предотвратить обострение БА, в максимально быстрые сроки купировать обострение при беременности. Быстро развивающееся обострение следует лечить очень активно, чтобы избежать гипоксии плода.

Использование небулайзерной терапии будесонидом в качестве препарата для купирования обострений заболевания у беременных не уступает по эффективности системному применению ГКС, но позволяет значительно сократить сроки обострения, тем самым уменьшить количество койко-дней в стационаре.

Ведение беременности, осложненной БА, должно быть совместное. Наблюдать таких пациенток должен как акушер-гинеколог, так и пульмонолог.

Желательно еще до наступления беременности достичь контроля над БА. Сразу при постановке на учет по беременности таким пациенткам необходима консультация пульмонолога для коррекции доз препаратов. Лечение не должно отменяться, а при необходимости усиливаться. При стабильном течении заболевания повторные осмотры пульмонологом должны проводиться обязательно в период 18–20 нед. гестации, 28–30 нед. и перед родами. В случае нестабильного течения заболевания осмотры должны производиться в описанные ранее сроки в обязательном порядке и по мере необходимости.

Литература

1. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 1: 400–423.

2. Шугинин И.О., Распопина Н.А. Образовательная программа по бронхиальной астме при беременности: учебное пособие для врачей. М.; 2004. 2–9.
3. Пальчик Е.А., Сидоренко И.А. Течение беременности при хронических неспецифических заболеваниях легких. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 1998; 1: 46–49.
4. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. М.: Медицина; 1999; т. 2.
5. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: Мед. информ. агентство; 1997. 400.
6. Липатов И.С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
7. Линева О.И., Павлов В.В. Женщина. Акушерские и гинекологические проблемы. Самара: Перспектива; 1998.
8. Chuchalin A.G., Barnes P. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma. Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 1995. Bethesda; 2002.
9. Чучалин А.Г. Редакционная колонка. Пульмонология 2002; 2: 5.
10. Кунаев В.И., Косарев В.В., Филиппова Т.Ю. Особенности контроля бронхиальной астмы у женщин в период беременности. Самара: Самар. отд. Литфонда; 2004. 9.
11. Schmier J.K., Leidy N.K. The complexity of treatment adherence in adults with asthma challenges and opportunities. J. Asthma 1998. 35 (6): 455–472.
12. Schatz M., Harden K., Forsythe A. et al. The course of asthma during pregnancy, post partum and with successive pregnancies: a prospective analysis. J. Allergy. Clin. Immunol. 1988; 81: 509–517.
13. Barron W.M., Leff A.R. Asthma in pregnancy (editorial). Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147: 510–511.
14. Juniper E.F., Newhouse M.T. Effect of pregnancy on asthma: a systematic review and meta-analysis. In: Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy. New York: Marcel Dekker; 1993. 404–427.
15. Becklake M.R., Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. Thorax. 1999; 54: 1119–1138.
16. Petrovic V. Bolesti pluća u trudnoci. In: Astma i trudnoci. Medicina Moderna; 2000. 79–89.

Поступила 21.02.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 618.3-06:616.248-08