

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-11>

К вопросу о необходимости и безопасности лечения бронхиальной астмы в период беременности

О.В. Лаврова, доктор медицинских наук,
М.А. Петрова, доктор медицинских наук, профессор,
М.Ю. Лукьянова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

E-mail: loverova@bk.ru

Терапия пациенток с бронхиальной астмой (БА) в период беременности подразумевает сочетание максимальной пользы и минимизации риска для матери и ребенка. Однако число исследований, посвященных терапии разными видами ингаляционных препаратов, крайне невелико.

Цель. Анализ характера течения БА в период беременности, частоты встречаемости осложнений беременности и родов, а также состояния здоровья новорожденных у пациенток с БА, получавших терапию комбинированным препаратом формотерол + будесонид.

Материал и методы. Проведено клинико-функциональное обследование и наблюдение в период беременности 2557 женщин детородного возраста, страдающих БА, а также рожденных ими детей в возрасте до 1 года.

Результаты. Среди пациенток, получавших терапию комбинированным препаратом, степень контроля течения БА была достоверно выше, среднетяжелая и тяжелая формы преэклампсии развивались достоверно реже, чем в группе в целом. Отмечено отсутствие влияния терапии комбинированным препаратом формотерол + будесонид на своевременность родоразрешения. Масса и длина тела, оценка по Апгар у детей, рожденных матерями, получавшими комбинированный препарат, не имели отличий от нормы. Частота развития у детей атопического дерматита (АтД) в возрасте до 1 года была достоверно ($p=0,029$) более низкой у детей, матери которых получали терапию комбинированным препаратом формотерол + будесонид.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния терапии комбинированным препаратом формотерол + будесонид на развитие осложнений беременности, своевременность родоразрешения, весо-ростовые показатели и оценку по Апгар новорожденных, а также о наличии положительного влияния на контролируемость заболевания, снижение частоты встречаемости преэклампсии у пациенток с БА и АтД у их детей.

Ключевые слова: терапия, бронхиальная астма, беременность, формотерол + будесонид.

Для цитирования: Лаврова О.В., Петрова М.А., Лукьянова М.Ю. К вопросу о необходимости и безопасности лечения бронхиальной астмы в период беременности. Врач. 2022; 33 (8): 52–56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-11>

Бронхиальная астма (БА) является самым часто встречающимся хроническим заболеванием нижних дыхательных путей у женщин в период беременности. В Санкт-Петербурге

распространенность БА по данным анкетирования в женских консультациях [1] составляет 13,8%. Лечение женщин, страдающих БА в период беременности, постоянно вызывает много вопросов. Необходимым является, по мнению экспертов [2–4], сочетание максимальной пользы и минимизация риска для матери и ребенка. Однако представление о риске назначения препаратов для лечения БА в период беременности не имеет каких-либо серьезных оснований [5, 6]. Единственная группа препаратов, для которой выявлено повышение риска развития осложнений беременности, родов и увеличение частоты встречаемости патологии у новорожденных – это системные глюкокортикостероиды (ГКС), назначение которых женщинам детородного возраста в странах Европы в настоящее время происходит исключительно редко [2]. В рекомендациях Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА (GINA, 2021) [6], Федеральных рекомендациях по лечению БА [7] указывается, что базисная терапия в период беременности должна соответствовать тяжести течения заболевания и обеспечивать полный контроль симптомов. Назначение терапии в соответствии с частотой возникновения симптомов, по современным представлениям, основано на использовании комбинированных препаратов, включающих β_2 -агонисты длительного действия и ингаляционные ГКС (ИГКС). Препараты эти должны использоваться как в режиме «по требованию», так и для регулярного приема. Предпочтительным считается назначение комбинированного препарата формотерол + будесонид (160 и 4,5 мкг соответственно; Симбикорт турбухалер) [8]. Однако исследования течения и исходов беременности у женщин, получавших данный препарат, в доступной литературе не представлены.

Цель исследования – анализ характера течения беременности, частоты встречаемости осложнений беременности и родов, а также состояния здоровья новорожденных от пациенток с БА, получавших терапию комбинированным препаратом формотерол + будесонид.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клиничко-функциональное обследование и лечение в период беременности 2557 пациенток с БА в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст – $29,0 \pm 0,87$ года). Комплекс обследования включал тщательный сбор анамнеза, исследование функции внешнего дыхания, наблюдение и лечение у акушера-гинеколога; неонатологом проводилась оценка состояния здоровья новорожденных, педиатром-аллергологом – наблюдение младенцев до 1 года. В соответствии с последними Федеральными клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма» [7] по результатам клиничко-функционального обследования определена тяжесть и контролируемость течения заболевания. Руководствуясь представлением о необходимости сохранения характера терапии, которая позволяла достигнуть контроля течения БА до беременности, группа пациенток ($n=670$) получила комбинированный препарат формотерол + будесонид в дозах, соответствующих тяжести течения заболевания. Терапия в рамках общей группы пациенток была представлена бронходилаторами короткого действия при интермиттирующем течении заболевания, ИГКС-препаратами различных групп, а также различными сочетаниями бронходилаторов длительного действия и ИГКС. Проанализированы частота возникновения наиболее серьезного осложнения III триместра беременности – преэклампсии,

своевременность родоразрешения, масса и длина тела новорожденных, частота развития атопического дерматита (АтД) у детей до 1 года. Исследование носило наблюдательный характер. У всех пациенток получено информированное согласие на включение в исследование.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы MS Excel. Вычислялись групповые средние, стандартное отклонение, значение ошибки средних величин и относительных показателей. Достоверность разности средних при размере выборки >30 наблюдений определялась с помощью *t*-критерия Стьюдента. В меньших выборках достоверность оценивалась с применением *U*-критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных проводился в сопоставлении группы больных, получавших комбинированный препарат формотерол + будесонид, со всей группой пациенток, наблюдавшихся в период беременности.

Среди пациенток, получавших симбикорт, значительно преобладали больные с персистирующим течением заболевания, легкое интермиттирующее течение отмечено лишь в 10,15% случаев (табл. 1). Несмотря на это, контролируемость течения БА была достоверно ($p=0,037$) выше в этой группе (табл. 2).

Таблица 1
Тяжесть течения БА в исследуемых группах; n (%)
Table 1
Asthma severity in the examined groups; n (%)

Тяжесть течения	Группа в целом	Пациентки, получавшие комбинированный препарат формотерол + будесонид
Дебют	140 ($5,48 \pm 0,45$)	–
Течение БА:		
БАЛТ(и)	903 ($35,31 \pm 0,95$)	68 ($10,15 \pm 0,96$)
БАЛТ(п)	853 ($33,36 \pm 0,93$)	313 ($46,72 \pm 1,89$)
БАСТ	595 ($23,27 \pm 0,84$)	268 ($40,00 \pm 1,89$)
БАТТ	66 ($2,58 \pm 0,31$)	21 ($3,13 \pm 0,66$)
Всего	2557 (100)	670 (100)

Примечание. БАЛТ(и) – БА легкого интермиттирующего течения; БАЛТ(п) – БА легкого персистирующего течения; БАСТ – БА среднего течения; БАТТ – БА тяжелого течения.

Таблица 2
Распределение пациенток исследуемых групп в зависимости от уровня контроля БА; n (%)
Table 2
Distribution of patients in the examined groups according to the level of asthma control; n (%)

Контроль БА	Группа в целом	Пациентки, получавшие комбинированный препарат формотерол + будесонид	p
Контролируемая	947 ($62,55 \pm 1,28$)	430 ($71,43 \pm 1,32$)	0,037
Трудноконтролируемая	567 ($37,45 \pm 1,23$)	172 ($28,57 \pm 0,59$)	Нд
Всего	1514 (100)	602 (100)	–

Примечание. Нд – недостоверно.

Частота встречаемости угрозы прерывания беременности в I триместре не имела различий в группах. Однако при суммировании данного показателя во II и III триместрах (табл. 3) получены данные о более низкой встречаемости угрозы пре-

Таблица 3

Частота встречаемости угрозы прерывания беременности; n (%)

Table 3

The incidence of threatened miscarriage; n (%)

Угроза прерывания беременности по триместрам	Группа в целом	Пациентки, получавшие комбинированный препарат формотерол + будесонид
I	812 (31,76±0,92)	215 (31,99±1,80)
II	456 (17,83±0,76)	102 (15,25±1,39)
III	304 (11,89±0,64)	52 (7,76±1,12)
II+III	760 (29,72±0,53)	154 (23,01±0,95)

Таблица 4

Частота встречаемости преэклампсии в подгруппах с контролируемым и трудноконтролируемым течением БА; n (%)

Table 4

The incidence of preeclampsia in the controlled and difficult-to-control asthma subgroups, n (%)

Контроль БА	Всего	Легкая степень преэклампсии	Средняя и тяжелая степени преэклампсии
<i>Группа в целом</i>			
Контролируемая	947	87 (9,19±2,39)	53 (5,60±0,66)
Трудноконтролируемая	567	107 (18,87±1,70)	114 (20,01±1,68)
<i>Пациентки, получавшие комбинированный препарат формотерол + будесонид</i>			
Контролируемая	422	36 (8,53±1,52)	21 (4,98±1,08)
Трудноконтролируемая	172	29 (16,86±2,89)	21 (12,21±2,93)*

Примечание. * – p=0,017.
Note. * p=0,017.

Таблица 5

Оценка детей обследованных пациенток по Апгар

Table 5

Apgar scores for babies of the examined patients

Группа БА	Мальчики	Девочки	Всего
В целом:			
БАЛТ(и)	8,47±0,02	8,55±0,02	8,51±0,01
БАЛТ(п)	8,51±0,03	8,58±0,03	8,55±0,02
БАЛТ(н)	8,50±0,03	8,57±0,03	8,54±0,02
БАСТ	8,41±0,04	8,50±0,04	8,46±0,03
БАТТ	7,97±0,11	8,22±0,19	8,09±0,11
Пациентки, получавшие комбинированный препарат формотерол + будесонид:			
БАЛТ(и)	8,51±0,04	8,62±0,03	8,56±0,03
БАЛТ(п)	8,63±0,11	8,60±0,11	8,61±0,08
БАЛТ(н)	8,57±0,06	8,68±0,04	8,62±0,04
БАСТ	8,42±0,06	8,57±0,06	8,50±0,04
БАТТ	7,89±0,26	8,43±0,37	8,13±0,22

рываия беременности в группе пациенток, получавших комбинированный препарат формотерол + будесонид (различия недостоверны).

При сравнении частоты встречаемости преэклампсии были получены данные, свидетельствующие о достоверно (p=0,017) более редком развитии среднетяжелой и тяжелой формы этого осложнения беременности в III триместре у пациенток с трудноконтролируемым течением БА, получавших комбинированный препарат формотерол + будесонид (табл. 4).

Родоразрешение у пациенток с БА в >90% случаев происходило в срок. Преждевременное родоразрешение несколько чаще отмечалось у пациенток с БАСТ как в группе в целом, так и в группе пациенток, получавших комбинированный препарат формотерол + будесонид, – 18,18±4,75 и 25,00±9,68 соответственно. Частота запоздалого родоразрешения была низкой в обеих группах (от 0,95 до 3,49%), при БАТТ запоздалых родов не отмечалось.

Средняя масса тела детей не имела достоверных различий в группах: при наличии у матери БАЛТ(и) и БАТТ масса тела мальчиков составляла от 3488,05±64,78 до 3110,36±191,64 г, девочек – от 3695,65±76,74 до 3034,5±121,6 г соответственно. Длина тела детей также существенно не различалась и составляла в среднем около 51,5 см; несколько более низкой была длина тела у детей, матери которых страдали тяжелой БА, – 49,35 см (различия недостоверны).

Оценка по Апгар, которая проводилась непосредственно после родов, также не имела достоверных различий в исследованных группах, в среднем составляла около 8,5 балла. Обращает на себя внимание факт, что и в группе в целом, и в группе получавших комбинированный препарат формотерол + будесонид, оценка по Апгар у мальчиков прогрессивно снижалась с нарастанием тяжести течения заболевания у матери (табл. 5).

Анализ частоты развития у детей АтД в возрасте до 1 года показал достоверно более редкое (p=0,029) развитие данного заболевания у детей, матери которых получали комбинированный препарат формотерол + будесонид. Причем эта закономерность была представлена и в подгруппах, разделенных по тяжести течения БА (табл. 6).

Полученные нами данные об особенностях течения беременности, родов, состояния новорожденных и развитии АтД у детей до 1 года позволяют сделать вывод об отсутствии негативного влияния терапии комбинированным препаратом формотерол + будесонид на данные показатели. Напротив, несмотря на то, что среди получавших комбинированный препарат формотерол + будесонид значительно преобладали пациентки с персистирующим течением заболевания, степень контроля течения БА была достоверно (p=0,037) выше в этой группе. Встречаемость угрозы прерывания беременности во II и III триместре (суммарно) была несколько более низкой в группе больных, получавших комбинированный препарат формотерол + будесонид.

Преэклампсия – это патология беременности, для которой характерны значительные сдвиги в функционировании иммунной системы, в частности – повышение содержания в крови общего IgE [8, 9]. Соответственно при развитии этого осложне-

Частота встречаемости АтД у детей
в возрасте до 1 года

Таблица 6

Table 6

The incidence of atopic dermatitis
in children under the age of 1 year

Тяжесть БА у матери	Число матерей	Дети с АтД, n (%)
<i>Группа в целом</i>		
Дебют	140	40 (28,57±1,58)
БАЛТ(и)	903	323 (35,77±1,67)
БАЛТ(п)	853	276 (32,36±1,63)
БАСТ	595	161 (27,06±1,55)
БАТТ	66	20 (30,30±1,60)
Всего	2557	820 (32,07±1,63)
<i>Пациентки, получавшие комбинированный препарат формотерол + будесонид</i>		
БАЛТ(и)	68	16 (23,52±6,71)
БАЛТ(п)	313	69 (22,04±2,34)
БАСТ	268	56 (20,90±2,48)
БАТТ	21	5 (23,81±9,68)
Всего	670	146 (21,79±1,60)*

Примечание. * – p=0,029.

Note. * p=0.029.

ния беременности повышается и риск внутриутробной аллергии плода. Полученные нами данные свидетельствуют о достоверно более редком развитии среднетяжелой и тяжелой формы преэклампсии у пациенток, получавших комбинированный препарат формотерол + будесонид, что, скорее всего, связано с большим контролем БА в этой группе. Эти данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований, свидетельствующих о положительном влиянии контролируемости БА на течение беременности и состояние здоровья новорожденных [10]. Учитывая тот факт, что комбинированный препарат формотерол + будесонид (Симбикорт) состоит из 2 компонентов – ГКС (будесонид – Пульмикорт), безопасность назначения которого при беременности считается доказанной [11], и бронхолитика длительного действия (формотерол), для которого в экспериментальных исследованиях [12] получены данные о возможности токолитического эффекта, необходимо отметить, что родоразрешение пациенток с БА происходило в срок в >90% случаев, а при БАТТ – преждевременно. Частота запоздалого родоразрешения была низкой (от 0,95 до 3,49%), при БАТТ, которое требовало назначения максимальных доз комбинированного препарата формотерол + будесонид, запоздалых родов не отмечалось. Эти данные позволяют сделать вывод об отсутствии влияния терапии комбинированным препаратом формотерол + будесонид на своевременность родоразрешения. Масса и длина тела детей, рожденных матерями, получавшими комбинированный препарат формотерол + будесонид, не имели отличий с нормальными показателями. Так же, как и в группе в целом, отмечено снижение этих показателей с нарастанием тяжести течения БА. Однако даже при БАТТ у матери, масса и длина тела новорожденных были выше нижней границы нормы, принятой в мире в настоящее время (2700 г, 48 см). Оценка

по Апгар не имела достоверных различий в исследованных группах, в среднем составив около 8,5 балла. Анализ частоты развития у детей АтД в возрасте до 1 года показал достоверно более редкое (p=0,029) развитие данного заболевания у детей, матери которых получали комбинированный препарат формотерол + будесонид. Причем эта закономерность была представлена и в подгруппах, разделенных по тяжести течения БА у матерей. На основании этих данных можно сделать вывод о влиянии контролируемости БА при беременности на частоту развития преэклампсии и снижение риска развития аллергических заболеваний в младенчестве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные об отсутствии негативного влияния терапии комбинированным препаратом формотерол + будесонид на течение БА в период беременности, развитие осложнений беременности, своевременность родоразрешения, весо-ростовые показатели и оценку по Апгар новорожденных, а также о наличии положительного влияния на контролируемость заболевания, снижении частоты встречаемости преэклампсии и АтД у детей позволяют сделать вывод о необходимости и безопасности назначения этого препарата в период беременности.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература

1. Лаврова О.В., Петрова М.А. Первые результаты анализа распространенности аллергических заболеваний у женщин детородного возраста в г. Санкт-Петербурге. *Медицинский альманас*. 2017; 4: 88–92.
2. Namazy J.A., Schatz M. Management of Asthma during Pregnancy: Optimizing Outcomes and Minimizing Risk. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39 (1):29–35. DOI: 10.1055/s-0037-1606216
3. Vasilakis-Scaramozza C. et al. Asthma drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (4): 363–8. DOI: 10.1002/phar.1213
4. Zanforlin A. et al. Asthma in pregnancy: one more piece of the puzzle. *Minerva Med*. 2016; 107 (1 Suppl 1): 1–4.
5. Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Hum Exp Toxicol*. 2016; 25 (8): 447–52. DOI: 10.1191/0960327106het647oa
6. Global Initiative for asthma. Global strategy for Asthma. Management and Prevention. 2019 update [Electronic resource]. Available at: www.ginaasthma.com/Guidelineitem.asp
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2019. URL: https://spulmo.ru/upload/rekomendaciyi_bronh_astma_21_23.pdf
8. Daneva A.M. et al. Correlation of the system of cytokines in moderate and severe preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016; 43 (2): 220–4. DOI:10.12891/ceog2077.2016
9. McGregor M.C.I., Krings J.G., Nair P. et al. Role of Biologics in Asthma. Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199 (4): 433–45. DOI: 10.1164/rccm.201810-1944CI
10. McLaughlin K., Foureur M., Jensen M.E. et al. Review and appraisal of guidelines for the management of asthma during pregnancy. *Women Birth*. 2018; 31 (6): e349–e357. DOI: 10.1016/j.wombi.2018.01.008
11. Silverman M., Sheffer A., Diaz P.V. et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide Randomized Controlled Trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 95 (6): 566–70. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61020-4
12. Shinkai N., Takasuna K., Takayama S. Tocolytic activity of formoterol against premature delivery in mice. *Pharm Pharmacol*. 2002; 54 (12): 1637–43. DOI: 10.1211/002235702388

References

1. Lavrova O., Petrova M. The first results of the analysis of the prevalence of allergic diseases in women of childbearing age in St. Petersburg. *Meditsinskii al'manas*. 2017; 4: 88–92 (in Russ.).
2. Namazy J.A., Schatz M. Management of Asthma during Pregnancy: Optimizing Outcomes and Minimizing Risk. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39 (1):29–35. DOI: 10.1055/s-0037-1606216
3. Vasilakis-Scaramozza C. et al. Asthma drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (4): 363–8. DOI: 10.1002/phar.1213

4. Zanforlin A. et al. Asthma in pregnancy: one more piece of the puzzle. *Minerva Med.* 2016; 107 (1 Suppl 1): 1–4.

5. Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Hum Exp Toxicol.* 2016; 25 (8): 447–52. DOI: 10.1191/0960327106het647oa

6. Global Initiative for asthma. Global strategy for Asthma. Management and Prevention 2019 update [Electronic resource]. Available at: www.ginaasthma.com/Guidelineitem.asp

7. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhial'noi astmy, 2019 (in Russ.). URL: https://spulmo.ru/upload/rekomendacyi_bronh_astma_21_23.pdf

8. Daneva A.M. et al. Correlation of the system of cytokines in moderate and severe preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016; 43 (2): 220–4. DOI:10.12891/ceog2077.2016

9. McGregor M.Cl., Krings J.G., Nair P. et al. Role of Biologics in Asthma. Review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199 (4): 433–45. DOI: 10.1164/rccm.201810-1944Cl

10. McLaughlin K., Foureur M., Jensen M.E. et al. Review and appraisal of guidelines for the management of asthma during pregnancy. *Women Birth.* 2018; 31 (6): e349–e357. DOI: 10.1016/j.wombi.2018.01.008

11. Silverman M., Sheffer A., Diaz P.V. et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide Randomized Controlled Trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95 (6): 566–70. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61020-4

12. Shinkai N., Takasuna K., Takayama S. Tocolytic activity of formoterol against premature delivery in mice. *Pharm Pharmacol.* 2002; 54 (12): 1637–43. DOI: 10.1211/002235702388

ON THE NECESSITY AND SAFETY OF TREATMENT FOR ASTHMA DURING PREGNANCY

O. Lavrova, MD; Professor M. Petrova, MD; M. Lukyanova

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Therapy for patients with asthma during pregnancy provides a combination of maximizing benefits and minimizing risks for the mother and her baby. However, the number of studies dealing with therapy with different types of inhaled drugs is extremely scarce.

Objective. *To analyze the nature of the course of asthma during pregnancy, the incidence of complications of pregnancy and childbirth, as well as the health status of newborns in female patients with asthma treated with a combination of formoterol and budesonide.*

Subjects and methods. *A clinical and functional examination and a follow-up were made in 2557 pregnant asthmatic women of childbearing age, as well as in their babies under 1 year old.*

Results. *Among the patients taking the combination drug, the degree of asthma control was significantly higher and moderate and severe preeclampsia developed significantly less frequently than in the group as a whole. There was no impact of therapy with the combination drug of formoterol and budesonide on the timeliness of delivery. The weight and height and Apgar scores of the babies born to the mothers who used the combination drug were not different from the normal values. The incidence of atopic dermatitis in babies under the age of 1 year was significantly ($p=0.029$) lower in the babies whose mothers received therapy with the combination of formoterol and budesonide.*

Conclusion. *The findings suggest the absence of a negative impact of therapy with the combination of formoterol and budesonide on the development of pregnancy complications, the timeliness of delivery, weight and height, and Apgar scores of newborns, as well as the presence of a positive impact on the controllability of the disease, on a decrease in the incidence of preeclampsia in patients with asthma and in that of atopic dermatitis in their babies.*

Key words: *therapy, asthma, pregnancy, formoterol + budesonide.*

For citation: *Lavrova O., Petrova M., Lukyanova M. On the necessity and safety of treatment for asthma during pregnancy. Vrach. 2022; 33 (8): 52–56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-11>*