

**Тяжкун Юлия Анатольевна**

**ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ЦИТОКИНОВУЮ  
РЕГУЛЯЦИЮ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

14.00. 01- акушерство и гинекология  
14.00.16 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

Томск 2003



Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете

Научные руководители:

доктор медицинских наук,  
член-корр. РАМН,  
профессор  
доктор медицинских наук,  
профессор

Радионченко Анна Алексеевна

Огородова Людмила Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

Коломиец Лариса Александровна  
Удуг Владимир Васильевич

Ведущая организация – Научно-исследовательский институт педиатрии и репродукции человека НЦМЭ ВСНЦ г. Иркутск

Защита состоится « 11 » февраля 2004 года в 9 часов на заседании диссертационного совета Д208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке СибГМУ (634050, г. Томск, пр. Ленина 107).

Автореферат разослан « 9 » декабря 2003 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Герасимов А.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Распространенность бронхиальной астмы (БА) среди беременных женщин в РФ составляет 0.4 -1.3 % (Шехтман М.М. и соавт., 1988). Поскольку заболевания дыхательной системы имеют тенденцию к росту, врачи акушеры - гинекологи будут наблюдать увеличивающееся число БА среди беременных женщин (ACOG. Technical bulletin., 1996).

Беременность может оказывать влияние на течение астмы, а астма в свою очередь повлиять на исходы беременности (Schatz M., 1999). Известно, что в период беременности происходит ряд физиологических изменений, которые могли бы ухудшать или улучшать астму (Schatz M., 1992). В течение беременности, у одной третьей части женщин наблюдается ухудшение клинических характеристик заболевания (Шехтман М. М., 1987; Schatz M. et al., 1988). В литературе имеются сведения, указывающие на рост развития акушерских осложнений у беременных с астмой (Greenberger P., Patterson R., 1988; Doucette J.T. et al., 1993; Stenius-Aarniala B. et al., 1988, 1995; Kramer M.S. et al., 1995; Schatz M. et al., 1990, 1995, 1996; Bahna S.L., 1998; Cousins L. et al., 1998; Demissie K. et al., 1998).

Известно, что для иммунопатогенеза бронхиальной астмы характерен Th2 - иммунный ответ (Piccini M. et al., 1995, 1996; Villarrubia V. et al., 1999; Warner J.A., et al., 2000). В настоящее время существует большое количество наблюдений, указывающих на доминирование Th2 - ответа при физиологической беременности (Saito S. et al., 1999; Omu A.E. et al., 1999; Makhseed M., Raghupathy R., 2000; Ng S.C. et al., 2002; Bates M.D., 2002; Mattiesen L., 2003). В связи с этим, изменение цитокинового профиля, опосредованного Th2 - направленным иммунным ответом, может влиять на течение бронхиальной астмы в период беременности.

Сложными и до конца не изученными остаются вопросы выбора адекватных и в тоже время щадящих доз ИКС, что приобретает особое значение при терапевтическом обеспечении в акушерской практике. Отсутствие специального контроля над заболеванием в период беременности стимулирует назначение несоответствующих стандартам доз антиастматических препаратов. Очевидно, что улучшение течения беременности и ее исходов на фоне БА напрямую связаны с тщательным контролем над болезнью (Schatz M. et al., 1996, 1997, 1998, 1999).

Учитывая ведущую роль в патогенезе развития обострений астмы цитокинового профиля беременных женщин, приобретает существенное значение динамический контроль нарушений системы иммунитета в период беременности (Piccini M.P. et al., 1999; Warner J. et al., 1999, 2000; Johnes A.C. et al., 2000).

Изучение особенностей цитокиновой регуляции у беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой в различные сроки гестации и оптимизация терапевтических мероприятий на основании таких характеристик, являются чрезвычайно актуальными.

### **Цель исследования**

Изучить особенности цитокиновой регуляции у беременных женщин с бронхиальной астмой в различные сроки гестации для оптимизации мероприятий противовоспалительной терапии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клиническое течение беременности и бронхиальной астмы различной степени тяжести у женщин при отсутствии базисной противовоспалительной терапии.
2. Изучить нарушения клеточного и гуморального иммунитета у беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой при отсутствии базисной противовоспалительной терапии.
3. Изучить содержание ИЛ-4, ИЛ-5, ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови беременных женщин с бронхиальной астмой, не получавших терапию ингаляционными кортикостероидами.
4. Оценить значение противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами для контроля бронхиальной астмы у беременных женщин.
5. Изучить влияние базисной противовоспалительной терапии, включающей применение ингаляционных кортикостероидов на характеристики иммунитета и цитокиновый профиль у беременных женщин с бронхиальной астмой.

### **Научная новизна**

В работе проведено комплексное исследование иммунитета и цитокиновой регуляции у беременных женщин при сроке 18, 26 и 34 недели гестации в связи с клиническими проявлениями бронхиальной астмы на фоне беременности.

Установлено, что особенностью клинического течения БА на фоне беременности является развитие обострений преимущественно тяжелой и среднетяжелой степени во II триместре гестации при сроке 26 недель.

Впервые для определения степени выраженности иммунологических нарушений у беременных, больных бронхиальной астмой, использовалась оценка профиля ключевых цитокинов атопического воспаления ИЛ-4, 5, а также провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$ . Выявлено, что специфика цитокиновой регуляции иммунного ответа у беременных женщин с неконтролируемой бронхиальной астмой характеризуется продукцией главным образом Th2 цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5), а также сопровождается увеличением уровня ФНО  $\alpha$  при среднетяжелой астме на сроке 26 недель гестации. Обнаруженные нарушения характеризуются наличием достоверных корреляционных связей с острым периодом заболевания.

Получены новые данные об эффективности базисной противовоспалительной терапии у беременных, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести. Показано, что применение ингаляционных кортикостероидов у беременных с бронхиальной астмой сопровождается снижением функциональной активности Т - лимфоцитов, уменьшением

концентраций в сыворотке крови IgA, IgM, IgG, IgE, ИЛ-5 и ФНО $\alpha$ . На фоне полученных результатов клинически отмечается улучшение течения заболевания и снижается риск развития обострений бронхиальной астмы.

### **Практическая значимость**

1. В работе показано, что динамическое комплексное клинко-иммунологическое наблюдение беременных женщин, страдающих БА, позволяет своевременно прогнозировать обострение основного заболевания в течение всей беременности.

2. На основании результатов иммунологического исследования разработаны практические рекомендации для проведения рационального лечения беременных женщин, больных БА.

3. Полученные данные могут быть использованы для лечебно-профилактических мероприятий при ведении беременности женщин, больных атопической астмой в роддомах и женских консультациях.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Изменения иммунной системы у беременных женщин с бронхиальной астмой, характеризуются однонаправленным Th-2 типом иммунного ответа, который сопровождается подъемом концентрации ключевых цитокинов аллергического воспаления в сыворотке периферической крови беременных женщин.

2. Ухудшение клинического течения бронхиальной астмы у беременных женщин коррелирует с нарушениями цитокиновой регуляции иммунного ответа в динамике беременности.

3. Проведение базисной противовоспалительной терапии, включающей применение ингаляционных кортикостероидов, способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, а также нормализации параметров клеточного и гуморального иммунитета.

4. Комплексная клинко-иммунологическая оценка течения бронхиальной астмы у беременных женщин позволяет проводить профилактику осложнений беременности и родов.

### **Апробация работы**

Основные результаты работы представлены на Европейском конгрессе по астме (Москва, 2002); на научно-практической конференции «Мать и дитя» (Иркутск, 2002); на сессии СО РАМН (Новосибирск, 2002); на Томском научно – практическом обществе акушеров и гинекологов (Томск, 2001); на заседании кафедры акушерства и гинекологии СГМУ (2003). По теме работы опубликовано 15 научных работ, из них 9 в центральной печати.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения; обзора литературы (1 глава); материала и методов исследования (2 глава); результатов собственных наблюдений (3 глава); заключения; выводов и практических рекомендаций. Данные, приведенные в диссертации, иллюстрированы 46 таблицами и 1 рисунком. Библиографический указатель содержит 413 источников (101 отечественных и 312 иностранных авторов).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находились 93 беременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет. Критерием включения беременных в проводимое исследование являлось: наличие в анамнезе диагноза и симптомов атопической бронхиальной астмы, соответствующих легкой, средней и тяжелой персистирующей степени тяжести заболевания.

Диагноз БА подтверждали на основе жалоб, данных анамнеза, документальных сведений ранее проведенных обследований. Определение степени тяжести течения заболевания, проводили согласно критериям диагностики, рекомендованным ВОЗ по астме в рамках программы GINA (1993).

Всех беременных женщин, имеющих в анамнезе бронхиальную астму (БА), разделили на 2 группы. В первую группу сравнения входили 38 беременных с различной степенью тяжести БА, не получавших базисную противовоспалительную терапию. Вторую группу сравнения составили 40 беременных женщин с различной степенью тяжести БА в условиях базисной противовоспалительной терапии, соответственно схемам лечения, рекомендованным международными согласительными документами. Все беременные с астмой не применяли базисную противовоспалительную терапию в течение беременности, до момента включения в исследование. Третью группу, контрольную, составили 15 здоровых беременных женщин.

### Методы исследования

**Акушерское исследование** включало в себя комплекс клинических, инструментальных и лабораторных исследований, предусмотренных приказом № 323 МЗ РФ от 05.11.98 «Об отраслевых стандартах объемов акушерско-гинекологической помощи». Ультразвуковые исследования проводились ультразвуковыми приборами «АЛОКА –SSD500» (Япония), методом трансабдоминального и трансвагинального сканирования с использованием конвексных мультимодальных трансдьюссеров частотой 3,5 МГц, 5,0 МГц, 7,0 МГц. Исследование проводилось параллельно клиническому и пикфлоуметрическому мониторингованию при 18, 26 и 34 неделях гестации.

**Клиническое мониторингование:** количество ночных симптомов астмы, количество дневных симптомов астмы, наличие нарушений физической активности и сна, кратность применения  $\beta$  - адреномиметиков за период включения в исследование для определения базового статуса заболевания; при сроке 18 недель (подбор начальных доз ИКС); при сроке гестации 26 недель (1-ый контроль); при сроке 34 недель беременности (2-ой контроль).

**Пикфлоуметрическое мониторингование:** процентное соотношение наибольшей пиковой скорости выдоха (ПСВнб, л/мин) к должной пиковой скорости выдоха (ПСВд, л/мин) по формуле:  $ПСВ\% = ПСВнб / ПСВд * 100$ ; колебания пиковой скорости выдоха (К) по формуле:  $К = ((ПСВнб - ПСВнм) / ПСВнб) * 100\%$ , где: ПСВнм – наименьшее значение ПСВ (л/мин); процентное отношение параметров бронхиальной обструкции (БО) по формуле:  $БО = (ПСВ2 - ПСВ1) / ПСВ1 * 100\%$ , где: ПСВ1, л/мин – исходное значение пиковой скорости выдоха до ингаляции 200 мкг вентолина, ПСВ2 – значение

пиковой скорости выдоха через 15 минут после ингаляции 200 мкг вентолина. Исследование проводилось параллельно клиническому мониторингованию в указанные выше сроки беременности.

**Иммунологические методы:** Определение лейкоцитарной формулы крови выполнялось по стандартным методикам; определение концентрации основных классов иммуноглобулинов (А, М, G) в сыворотке крови проводилось по методике Manchini G. et al. (1965); выявление уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови выполнялось методом Haskova V. et al. (1978); определение количества лимфоцитов различных субпопуляций производилась в лимфоцитотоксическом тесте и методом непрямой флуоресценции с использованием мышиных моноклональных антител ЗАО «Сорбент» к молекулам различных CDR лимфоцитов; для определения ИЛ-4, 5, IgE, ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$  применялся твердофазный иммуноферментный метод в наборе реагентов ProCon для научных исследований с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Исследование иммунологического статуса проведено трижды при сроке гестации 18, 26, 34 недели.

**Статистические методы обработки результатов исследования** осуществлялся при помощи пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). В работе проводился анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (s), медианы (Me) и интерквартильного интервала. Описание качественных признаков осуществлялось путем вычисления абсолютных и относительных частот. Анализ различий по количественным признакам выполнялся методами множественного сравнения зависимых и независимых групп (ANOVA Фридмана, ANOVA Краскела-Уоллиса) и методами сравнения двух зависимых и независимых групп (парный тест Вилкоксона, U-тест Манна-Уитни). Для изучения связей между признаками применялся корреляционный анализ Спирмена. Кроме одно- и двумерного анализа в работе также использовались многофакторные методы (дискриминантный анализ, линейный регрессионный анализ, логистическая регрессия).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведено клинико-лабораторное обследование 93 беременных женщин, которые в соответствии с задачами исследования были разделены на основную группу (n=78) и группу контроля (n=15). Основная группа была разделена на две группы сравнения. Первую группу составили 38 беременные женщины, имеющие в анамнезе бронхиальную астму (БА) различной степени тяжести, не получавшие базисную противовоспалительную терапию (ИКС-). Вторую группу составили 40 беременных женщин с различной степенью тяжести БА, которые находились в условиях базисной противовоспалительной терапии (ИКС+).

Всем беременным женщинам II (ИКС+) группы (n=40) назначен курс базисной противовоспалительной терапии (ИКС+). Использовалось комбинированное применение бета2-агонистов короткого действия (сальбутамол), бета2-агонистов пролонгированного действия (сальметерол), теофиллинов и ингаляционных кортикостероидов (беклометазона дипропионат).



Назначение указанных препаратов согласованно с классификацией лекарственных средств, применяемых во время беременности (FDA). Дозы препаратов определялись соответственно схеме ступенчатого подхода к лечению бронхиальной астмы, рекомендованной международными согласительными документами. Беременным женщинам с легкой степенью тяжести заболевания (n=15) были рекомендованы бекодиски 100 мкг \* 120 доз в начальной суточной дозе 200 мкг; сальбутамол (дозированный аэрозоль 12 мл: 1 доза- 0,0122 г) при приступах удушья; теотард в дозе 200 мг на ночь. Беременным женщинам со среднетяжелой астмой (n=20) рекомендованы бекодиски 100 мкг \* 120 доз в начальной суточной дозе 400 мкг; сальбутамол (дозированный аэрозоль 12 мл: 1 доза - 0,0122 г); теотард в дозе 200 мг 2 раза в день (утром и на ночь). Пациенткам с тяжелой астмой (n=5) назначены бекодиски 100 мкг \* 120 доз в начальной суточной дозе 800 мкг; сальметерол дискхалер – 200 мкг в день; сальбутамол (дозированный аэрозоль 12 мл: 1 доза - 0,0122 г), теотард в дозе 200 мг 2 раза в день (утром и на ночь).

Беременным женщинам I (ИКС-) группы проводилась симптоматическая терапия. Беременные женщины с легкой степенью тяжести заболевания (n=15) принимали теотард в дозе 200 мг на ночь; сальметерол дискхалер – 200 мкг в день; муколитики и отхаркивающие средства. Беременные женщины со среднетяжелой астмой (n=20) получали теотард в дозе 200 мг 2 раза в день (утром и на ночь); сальметерол дискхалер – 400 мкг в день, а также муколитики и отхаркивающие средства. Пациентки с тяжелой астмой (n=3) применяли таблетированный пролонгированный бета2-агонист – вольмакс в дозе 8 мг 2 раза в день; теотард в дозе 200 мг 2 раза в день (утром и на ночь); муколитики и отхаркивающие средства. Кроме того, к лечению присоединяли пероральные глюкокортикоиды (преднизолон) короткими курсами. Для оказания экстренной помощи применяли сальбутамол (дозированный аэрозоль 12 мл: 1 доза - 0,0122 г), парентеральное введение - преднизолон в дозе 30-60 мг; эуфиллин 2,4 % 10 мл в дозе 2,4 – 4,8 мг однократно, до 7,2 мг в сутки; гидрокарбонат натрия 200 – 600 мл в сутки.

Третью группу, контрольную, составили 15 здоровых беременных женщин.

Из общего числа здоровых беременных женщин (n = 15) первобеременные составили 53,3 % (8), повторно беременные – 46,7 % (7). Из 7 повторно беременных 5 (71,4%) имели в анамнезе 1 и более срочных родов, у 2 (28,5%) предыдущие беременности закончились искусственными абортами.

При анализе амбулаторных карт выявлено, что экстрагенитальные заболевания встречались у 46,6 % (7) обследуемых беременных женщин в группе контроля, что достоверно не отличалось от групп сравнения ( $p > 0.05$ ).

Настоящая беременность до включения в проводимое исследование у женщин из группы контроля протекала без осложнений. Проведение соматического и акушерского обследования не выявило симптомов, указывающих на наличие акушерских патологии или обострения экстрагенитального заболевания.

Тонус матки по данным наружного акушерского осмотра и ультразвукового сканирования был охарактеризован как нормальный у 12 (80%) обследованных женщин, у 3 (20%) беременных женщин при проведении ультрасонографии отмечен локальный гипертонус миометрия без клинических проявлений.

При анализе амбулаторных карт беременных женщин, больных БА (n=78), выявлено, что 78,4 % (62) обследуемых женщин имели поливалентную сенсibilизацию по бытовой группе аллергенов; 17,9 % (14) – растительную и 2,5% (2) эпидермальную сенсibilизацию.

Наследственный анамнез по астме был отягощен в 52 (66,6 %) случаях; из них в 32 (60,3%) – по материнской линии; в 15 (28,8 %) со стороны отца и в 5 (9,61 %) случаях БА была выявлена в наследственном анамнезе у обоих родителей.

При изучении анамнеза у беременных женщин с астмой (n=78), ухудшение течения заболевания в период предыдущих беременностей и родов наблюдалось у 29 (37,1 %) женщин; улучшение состояния основного заболевания у 27 (34,6 %) и не наблюдали каких-либо изменений 22 (28,2 %) беременные женщины.

При клиническом обследовании и изучении анамнестических данных беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой (n=78), наличие экстрагенитальной патологии, не связанной с основным заболеванием отмечено у 44,8 % (35) женщин.

Первобеременные среди беременных с астмой составили 52,5 % (41) женщин. У 47,4 % (37) пациенток в анамнезе были одна и более беременностей. В группе повторнобеременных, каждая вторая женщина отмечала наличие одного и более искусственных абортов в анамнезе; 21 (56,2 %) женщине предстояли первые роды. У 65 (83,3 %) пациенток в анамнезе были одни и более родов живым плодом. Самопроизвольные выкидыши в различных сроках гестации наблюдались у 13 (16,6%) респондентов; преждевременные роды диагностировали у 15 (19,2 %) женщин, прерывание беременности по медицинским показаниям отмечено у 4 (5,1 %) пациенток, что достоверно отличалось от группы контроля ( $p < 0,05$ ).

Аntenатальная гибель плода, мертворождение и ранняя неонатальная смерть встречались только у повторнобеременных женщин с бронхиальной астмой - 6,4 % (5) случаев. Количество предыдущих беременностей и родов на одну женщину было достоверно ниже у женщин, больных астмой, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

При оценке клинического течения настоящей беременности у женщин исследуемых групп выявлено, что у беременных женщин, больных бронхиальной астмой (БА) чаще развиваются акушерские осложнения по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). В обеих группах беременных женщин, больных БА, отмечено достоверное увеличение частоты угрозы прерывания беременности, самопроизвольных выкидышей, хронической плацентарной недостаточности, а также синдрома задержки развития плода, преждевременных родов и гестоза (табл. 1).

Таблица 1

**Течение настоящей беременности у женщин, больных БА и у здоровых беременных женщин**

Осложнения	Контрольная группа, абс (%). n=15	I группа (ИКС-), абс (%) n=38	$\rho_1$	II группа (ИКС+), абс (%) n=40	$\rho_2$	$\rho_3$
Ранний токсикоз	3 (20)	13 (34,5)	< 0,05	12 (30)	< 0,05	> 0,05
Угроза самопроизвольного выкидыша	2 (13,3)	19 (50)	< 0,05	16 (40)	< 0,05	> 0,05
Угроза преждевременных родов	2 (13,3)	18 (47,3)	< 0,05	8 (20)	< 0,05	< 0,05
Хроническая плацентарная недостаточность	1 (6,7)	16 (42,1)	< 0,05	15 (37,5)	< 0,05	> 0,05
Синдром задержки развития плода	0	10 (26,3)	< 0,05	4 (10)	< 0,05	< 0,05
Гестоз	2 (13,3)	20 (52,6)	< 0,05	9 (22,5)	< 0,05	< 0,05
Нефропатия I ст.	2 (13,3)	12 (31,5)	< 0,05	5 (12,5)	< 0,05	< 0,05
Нефропатия II ст.	0	7 (28,4)	< 0,05	4 (10)	< 0,05	< 0,05
Нефропатия III ст.	0	1 (2,6)	< 0,05	0	> 0,05	< 0,05
Преждевременные роды	0	5 (13,2)	< 0,05	2 (5)	< 0,05	< 0,05

Примечание:  $\rho_1$  – уровень достоверности различий при сравнении I группы с контрольной группой;  $\rho_2$  – уровень достоверности различий при сравнении II группы с контрольной группой;  $\rho_3$  – уровень достоверности различий при сравнении I и II группы.

Частота развития гестоза была достоверно выше в I (ИКС-) группе по сравнению со II (ИКС+) группой и группой контроля, тогда как уровень частоты развития нефропатии I степени среди женщин II (ИКС+) группы достоверно не отличался от контрольной группы. Нефропатию III степени диагностировали только в I (ИКС-) группе с тяжелой неконтролируемой астмой. Кроме того, в I (ИКС-) группе были обнаружены более ранние сроки беременности, при которых начинал развиваться гестоз по сравнению со II (ИКС+) и контрольной группами беременных женщин.

В обеих группах беременных женщин, больных астмой, выявлено увеличение частоты гипотонических кровотечений, слабости родовых сил, рождения маловесных детей и низких показателей по шкале Апгар (табл.2). В I (ИКС-) группе средний срок беременности при родоразрешении был ниже, чем во II (ИКС+) группе. Чаще слабость родовых сил диагностировали у беременных женщин в I (ИКС-) группе, тогда как II (ИКС+) группа, достоверно не отличалась от группы контроля ( $\rho_2 > 0,05$ ).

Дискоординацией родовой деятельности сопровождались роды во всех группах обследуемых женщин. Кесарево сечение в экстренном порядке было произведено 1 женщине из I (ИКС-) группы, беременность которой осложнилась

нефропатией III степени. Гипотоническое кровотечение в родах чаще наблюдали в I (ИКС-) группе. В контрольной группе ни у одной беременной женщины не диагностировалось указанное осложнение ( $p_1 < 0,05$ ).

В обеих группах беременных женщин, больных БА были выявлены фетальные осложнения. Достоверно низкий вес новорожденных отмечен в I (ИКС-) группе ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 > 0,05$ ;  $p_3 < 0,05$ ). Острую гипоксию плода зарегистрировали только в I (ИКС-) группе у всех беременных женщин с тяжелой неконтролируемой астмой. Оценка по шкале Апгар  $\leq 7$  баллов через 1 минуту была зарегистрирована у 12 (31,6%) новорожденных в I (ИКС-) группе и у 6 (15%) во II (ИКС+) группе рожениц. Из них у 4 (10,5 %) в I (ИКС-) группе и только у 1 (2,5 %) во II (ИКС+) группе, указанный показатель отмечали на 5 минуте жизни. У здоровых рожениц все новорожденные имели оценку по шкале Апгар  $\geq 7$  баллов. ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 > 0,05$ ;  $p_3 < 0,05$ )

Таблица 2

**Течение родов и перинатальные исходы у беременных женщин, больных БА и у здоровых беременных женщин**

Осложнения	Контрольная группа, абс, (%). n=15	I группа (ИКС-), абс, (%). n=38	$p_1$	II группа (ИКС+), абс, (%). n=40	$p_2$	$p_3$
Средний срок беременности при родоразрешении, нед.	39,7 $\pm$ 0,3	37,9 $\pm$ 0,1	< 0,05	39,6 $\pm$ 0,3	> 0,05	< 0,05
Средняя продолжительность родов, мин.	584,7 $\pm$ 31,6	536,2 $\pm$ 45,4	< 0,05	582,2 $\pm$ 42,5	> 0,05	> 0,05
Слабость родовых сил	2 (13,3)	9 (23,7)	< 0,05	5 (12,5)	< 0,05	< 0,05
Дискоординированная родовая деятельность.	1 (6,7)	6 (15,7)	< 0,05	3 (7,5)	< 0,05	< 0,05
Гипотоническое кровотечение.	0	7 (18,4)	< 0,05	3 (7,5)	< 0,05	< 0,05
Кесарево сечение	1 (6,7)	6 (15,7)	< 0,05	2 (5)	> 0,05	< 0,05
Средняя масса новорожденного, гр.	3333,3 $\pm$ 66,7	2908,7 $\pm$ 83,4	< 0,05	3000,3 $\pm$ 69,1	< 0,05	> 0,05
Оценка по шкале Апгар $\leq 7$ баллов через 1 мин.	0	12 (31,6)	< 0,05	6 (15)	< 0,05	< 0,05
Оценка по шкале Апгар $\leq 7$ баллов через 5 мин.	0	4 (10,5)	< 0,05	1 (2,5)	< 0,05	< 0,05

Примечание:  $p_1$  – уровень достоверности различий при сравнении I группы с контрольной группой;  $p_2$  – уровень достоверности различий при сравнении II группы с контрольной группой;  $p_3$  – уровень достоверности различий при сравнении I и II группы.

С целью подбора эффективных доз назначенной терапии беременным женщинам I (ИКС-) и II (ИКС+) групп проводили контрольный анализ карт клинических симптомов и графиков ПСВ при сроке гестации 18 недель.

Во II (ИКС+) группе у беременных с легкой степенью тяжести заболевания, выявлено достоверное уменьшение интервала недельных колебаний ПСВ, снижение степени выраженности бронхообструкции, а также увеличение значений ПСВ (%) по сравнению с I (ИКС-) группой ( $p < 0,001$ ). При среднетяжелой и тяжелой астме у пациенток II (ИКС+) группы, обнаружен подъем показателей ПСВ<sub>макс.</sub>, ПСВ<sub>нб.</sub> в среднем на 30 единиц ( $p < 0,001$ ),

уменьшение степени бронхообструкции на 4-8 % ( $p < 0,001$ ), кроме того, отмечено сокращение частоты дневных симптомов заболевания по сравнению с I (ИКС-) группой респондентов ( $p < 0,01$ ).

Исследование показало, что использование базисной противовоспалительной терапии оказывает прямое влияние на показатели ФВД и степень выраженности клинических проявлений болезни уже на начальных этапах лечения. Наиболее рационально назначать базисную противовоспалительную терапию до начала манифестации заболевания, опираясь на значения графика ПСВ, особенно у женщин с легким персистирующим течением астмы. В таком случае результативными становятся минимальные дозы ИКС, которые в дальнейшем могут эффективно использоваться в виде монотерапии. Выявленные нами сведения находят отражение в многочисленных международных согласительных документах по диагностике и лечению астмы, а также встречаются в ряде исследований, направленных на изучение отдельных параметров функции внешнего дыхания у больных астмой беременных женщин (Hill R.M., 1985; NAEP on Pregnancy, 1993; Schatz M., et al., 1988, 1998, 1999).

С целью оценки эффективности назначенной терапии беременным женщинам I (ИКС-) и II (ИКС+) групп провели первый контрольный анализ карт клинических симптомов и графика ПСВ при сроке гестации 26 недели. Во II (ИКС+) группе у беременных женщин с легкой астмой обнаружено достоверное снижение частоты ингаляций (в 2 раза) ( $p \leq 0,001$ ); увеличение ПСВ л/мин на 80 единиц и подъем наибольшего значения ПСВ до 445 л/мин при норме 450 – 470 л/мин ( $p \leq 0,001$ ). При среднетяжелой и тяжелой астме отмечалось достоверное снижение величины суточных колебаний и подъем наибольшей и наименьшей ПСВ на 50 л/мин по сравнению с I (ИКС-) группой ( $p \leq 0,001$ ). При этом показатель ПСВ во II (ИКС+) при средней степени тяжести составил 94 % по сравнению с 83 % в I (ИКС-) группе беременных ( $p \leq 0,001$ ). Частота дневных и ночных симптомов заболевания была ниже во II (ИКС+) группе пациенток (дневные симптомы  $p \leq 0,04$ ; ночные симптомы  $p \leq 0,003$ ) при сравнении с I (ИКС-) группой.

Таким образом, у всех женщин II (ИКС+) группы ( $n=40$ ), было выявлено улучшение течения заболевания, и обозначилась тенденция клинической стабилизации. У 80 % (12) беременных женщин с легким течением астмы для полной стабилизации состояния потребовалось назначение 200 мкг беклометазона дипропионата (БД) в сутки и у 20 % (3) беременных женщин – 300 мкг БД. При среднетяжелой астме ( $n=20$ ) у 8 (40 %) женщин отмечался эффект на суточной дозе 400 мкг БД; у 7 (35 %) женщин на суточной дозе 600 мкг БД и 5 (25 %) женщинам для глубокой стабилизации статуса заболевания требовалось назначение 700 мкг БД в сутки. На фоне тяжелого течения астмы ( $n=5$ ), доза БД составила у 3 (60%) женщин 800 мкг в сутки и у 2 (40 %) 1000 мкг БД в сутки.

Следует отметить, что у всех пациенток указанной группы на фоне ИКС, достоверно снизилась кратность применения бронходилататоров короткого действия в 2 раза. Кроме того, все женщины с легкой астмой получали ИКС в качестве монотерапии. Беременным женщинам со среднетяжелой астмой была

снижена доза таблетированных пролонгированных бета2-агонистов (вольмакс) с 8 мг в день до 4 мг на ночь и отменен пероральный теотард. Состояние женщин с тяжелой астмой удалось стабилизировать в течение 8-недельного периода обследования, в результате чего была снижена доза теотарда с 400 до 200 мг на ночь. При этом все женщины II (ИКС+) группы наблюдались в амбулаторных условиях.

В I (ИКС-) группе (n=38) контроля астмы удалось достигнуть только у 15 (39,5 %) беременных женщин. Среди госпитализированных обследуемых женщин, беременные женщины с легкой астмой составили – 40 % (6); со среднетяжелой астмой – 70 % (14) женщин; с тяжелой астмой - 100 % (3) женщин. Средний срок госпитализации беременных, больных легкой персистирующей астмой составил  $6,7 \pm 2,3$  дня; среднетяжелой астмой -  $11,4 \pm 1,5$  дня; у пациенток, больных тяжелой астмой -  $14,9 \pm 2,1$  дня.

С целью оценки состояния основного заболевания беременным женщинам с астмой при сроке гестации 34 недели провели 2 контрольный анализ карт клинических симптомов и графика ПСВ. Результаты сравнения показателей клинических симптомов и значений графика ПСВ достоверно отличались у обследованных женщин указанных групп ( $p \leq 0,05$ ).

При легкой степени тяжести заболевания во II (ИКС+) группе наблюдалось практически бессимптомное течение астмы при сроке гестации 34 недели. Частота дневных симптомов составила 0,3 балла при сравнении с 0,9 баллов в I (ИКС-) группе пациенток ( $p \leq 0,001$ ). Частота ночных симптомов во II (ИКС+) также имела достоверно низкий показатель и отличалась в 4 раза от соответствующего показателя в I (ИКС-) группе ( $p \leq 0,001$ ). Наряду с улучшением клинических симптомов астмы во II (ИКС+) была выявлена достоверно низкая величина недельных колебаний ( $p \leq 0,001$ ). Кроме того, в указанной группе выявлено уменьшение степени выраженности бронхообструкции в 2 раза по сравнению с I (ИКС-) группой ( $p \leq 0,001$ ). При среднетяжелой и тяжелой астме во II (ИКС+) группе было выявлено существенное снижение частоты ночных и дневных симптомов, а также уменьшение показателя недельных колебаний графика ПСВ, наряду с подъемом величины ПСВ на 100 л/мин по сравнению с соответствующим показателем в I (ИКС-) группе ( $p \leq 0,001$ ).

Таким образом, особенностью течения БА у беременных женщин в динамике беременности является обострение преимущественно тяжелого и среднетяжелого течения астмы. В литературе встречаются наблюдения, которые согласуются с обнаруженными данными. Имеется мнение, что тяжелая астма более вероятно, чем умеренная астма, ухудшиться в течение беременности (Williams D.A., 1967; Cluck J.C., Cluck P.A., 1976). При этом ряд исследователей утверждает, что изменения течения астмы имеют тенденцию быть постоянными от первой к последующим беременностям (Cluck J.C., Cluck P.A., 1976; Schatz M.et al, 1988). Анализ результатов ФВД и клинического исследования показал, что в динамике беременности выраженное ухудшение течения астмы наблюдается при сроке гестации 26 недель. Полученные нами сведения не противоречат результатам других исследований (Cluck J.C., Cluck P.A., 1976; Schatz M.et al, 1988; Stenius-Aarniala B.S.M. et al., 1996).

Кроме того, после 4 месячного наблюдения пациенткам обеих клинических групп была пересмотрена степень тяжести заболевания согласно ступенчатому подходу к лечению бронхиальной астмы. В первой группе (ИКС-) ( $n=38$ ) беременные женщины, больные бронхиальной астмой легкой степени тяжести составили 31,6 % (12) по сравнению с 39,4 % (15) на начало исследования. Беременные женщины со среднетяжелой астмой - 55,3 % (21) женщин по сравнению с 52,6 % (20) и тяжелой астмой - 13,2 % (5) по сравнению с исходным показателем - 7,8 % (3) женщин ( $p > 0.05$ ). Соответственно во второй группе (ИКС+) ( $n=40$ ), беременные женщины больные БА легкой степени тяжести составили 52,5 % (21) по сравнению с начальным показателем - 37,5 % (15) женщин; со среднетяжелой астмой - 40 % (16) по сравнению с первоначальными данными - 50 % (20) женщин. Тяжелая астма среди обследуемых женщин указанной группы составила 7,5 % (3) по сравнению с исходным значением - 12,5 % (5) беременных женщин ( $p > 0.05$ ).

Таким образом, изменение состава клинических групп подчеркивает целесообразность ступенчатого подхода к лечению астмы у беременных женщин. Следует отметить, что при таком подходе удастся контролировать астму в течение всей беременности с использованием наименьшего количества препаратов. В данном случае наши наблюдения подтверждают сведения других исследователей (J.I.N.A., 1993, 1995).

С целью выяснения особенностей иммунного ответа, лежащего в основе изменения течения беременности на фоне астмы, была проведена оценка параметров клеточного и гуморального иммунитета и показателей содержания цитокинов в сыворотке крови беременных женщин, больных астмой различной степени тяжести и здоровых беременных женщин при сроке 18, 26 и 34 неделях гестации.

При сравнении количественных показателей клеток белой крови I (ИКС-) группы беременных с БА выявлены достоверные различия при сравнении с группой контроля. Существенная разница была найдена по абсолютному и относительному числу нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов и базофилов. Изменение характеризовались увеличением указанных показателей в 1.5 раза по сравнению со здоровыми беременными женщинами ( $p \leq 0,001$ ). Кроме того, было обнаружено достоверное увеличение абсолютного числа НК - клеток ( $p \leq 0,001$ ); общей популяции Т-лимфоцитов (%) преимущественно при среднетяжелой астме при 26 неделях гестации (табл.3). В литературе привлечение таких клеток в иммунный ответ характеризует хроническое воспаление, которое сопровождается, помимо иммиграции лейкоцитов, инфильтрацией ткани лимфоцитами, моноцитами / макрофагами и пролиферацией кровеносных сосудов и соединительной ткани. При этом хроническое воспаление характеризуется образованием сгустков фибрина, прилипанием к стенке сосудов тромбоцитов и высвобождением продуктов их активации. При аллергическом воспалении в ткань поступают эозинофилы, помимо этого в процесс вовлекаются тучные клетки, а также эпителиальные, клетки микроокружения и их продукты (Новиков Д.К., 1991, Польшнер А.А. и соавт. 1998; Chiba M. et al., 1997; Redington A. E. et al., 1997; Ronchi M.C. et al.,

1997). Вероятно увеличение абсолютного числа НК – клеток связано в данном случае с началом декомпенсации воспаления. Имеются также данные об участии этих клеток в патогенезе развития гестоза у беременных (Vinatier D. et al., 1995; Levin E. R. et al., 1995; Millar E. A. et al., 1995). Некоторые авторы показывают, что у беременных, больных БА, риск развития гестоза в 2 - 3 раза выше, чем у здоровых женщин (Omu A.E. et al., 1999; Wilczynski J.R., 2000; Makhseed M., Ho N. N., 2001; Rezaei A., 2002; Ng S. C. et al., 2002). Состояние же активации нейтрофилов сопровождается выделением этими клетками окислительных радикалов, участвующих в формировании позднего ответа при бронхиальной астме (Nagakura T. et al., 1991). Последнее обстоятельство подтверждается результатами авторов (Yogg J. et al., 1986; Frink O.L., 1987; Bames P., 199; Fabbfi L. et al., 1991), доказавших наличие связи между количеством нейтрофилов в лаважной жидкости и развитием поздней астматической реакции. Полученные данные свидетельствуют о нарушениях фагоцитарной активности при астме, как нейтрофилов, так и макрофагов (Бобоходжаев О.И. и соавт., 1991; Молодокумов О.А. и соавт., 1991; Нурписев Т.Н. и соавт. 1991; Маянский Д.Н, 1992; Ряжевский Г.Г. и соавт., 1995; Сизякина Л.П. и соавт., 1995), причем последняя обусловлена изменениями внутриклеточного метаболизма и сопровождается неполноценностью макрофагально - лимфоцитарной кооперации клеток во вторую фазу асептического воспаления (Меньшикова Е.Б. и соавт., 1993; Корюкина И.П. и соавт., 1995; Плаксина Г.В. и соавт., 1995). Увеличение числа клеток, экспрессирующих маркеры активации может также отражать готовность их к иммунному ответу (Гавриш Т.В и соавт., 1995).

Наряду с указанными изменениями у беременных женщин I (ИКС-) группы в динамике беременности, наблюдалось увеличение IgA, IgM, IgG, IgE преимущественно при среднетяжелой и тяжелой астме ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 3). Выявленное нами значительное увеличение иммуноглобулинов А, М, G, E при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания может свидетельствовать о том, что высокий уровень IgE у больных астмой сочетается с наличием дефекта субкласса IgG2 (Потемкина А.М., 1990; Балаболкин И.И. и соавт., 1993; Качанова С.В., 1995). В то же время известны результаты работ, подтверждающих, что аллергические реакции, в том числе и при бронхиальной астме, опосредуются не только IgE, но и IgG, подкласса G4 (Pepys J., 1979; Lee T.H. et al., 1982; Pike M. et al., 1986). Однако большинство авторов ведущую роль в механизме развития аллергии отводят иммуноглобулинам класса E (Ботвиньева В.В., 1982; Нишева Е.С. и соавт., 1992; Katz D.H., 1986; De Vries J.E. et al., 1996; Esnault S. et al., 1996; Kotsimbos T.S. et al., 1996). При оценке показателей цитокинов в динамике беременности у женщин I (ИКС-) группы выявлено достоверное увеличение в сыворотке крови ИЛ-5, ФНО $\alpha$  при среднетяжелой и тяжелой астме ( $p \leq 0,05$ ). Обнаружена тенденция к увеличению ИЛ-4 при среднетяжелой неконтролируемой астме. Таким образом, что специфика цитокиновой регуляции иммунного ответа у беременных с астмой, характеризуется главным образом продукцией Th-2 цитокинов, за счет устойчивого нарастания в сыворотке крови уровня ИЛ-5 и IgE наряду с нулевыми показателями ИФН $\gamma$  (табл. 4, 5).



Таблица 3

**Количественные показатели иммунитета у беременных с бронхиальной астмой при сроке гестации 26 нед, M±SD**

Показатели		Контроль n=15	ЛПБА (ИКС-) n=15	p	ЛПБА (ИКС+) n=15	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	СПБА (ИКС-) n=20	p <sub>3</sub>	СПБА (ИКС+) n=20	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>
Лимфоциты	%	<u>23.25±1.62</u>	<u>21.64±1.23</u>	0.005	<u>21,41±1,75</u>	0,006	0,508	<u>21.59±1.37</u>	0.002	<u>21,66±1,92</u>	0,695	0,895
	Г/л	1.59±0.55	1.74±0.62	0.489	1,61±0,75	0,934	0,608	1.73±0.72	0.535	2,45±1,15	0,012	0,024
Моноциты	%	<u>6.38±1.06</u>	<u>5.86±1.29</u>	0.237	<u>5,68±1,82</u>	0,208	0,757	<u>8.22±1.64</u>	<0.001	<u>6,04±1,14</u>	0,375	<0,001
	Г/л	0.39±0.09	0.50±0.12	0.008	0,45±0,11	0,113	0,244	0.72±0.28	<0.001	0,43±0,21	0,495	<0,001
Эозинофилы	%	<u>2.25±0.73</u>	<u>4.74±0.94</u>	<0.001	<u>3,31±0,81</u>	0,001	<0,001	<u>3.65±1.02</u>	<0.001	<u>3,45±1,03</u>	<0,001	0,541
	Г/л	0.14±0.09	0.88±0.60	<0.001	0,28±0,11	<0,001	<0,001	0.41±0.27	<0.001	0,32±0,15	<0,001	0,217
CD3+	%	<u>57.24±8.3</u>	<u>60.99±8.24</u>	0.224	<u>56,97±7,01</u>	0,924	0,161	<u>69.62±8.74</u>	<0.001	<u>60,11±8,58</u>	0,328	0,001
	Г/л	0.77±0.32	0.98±0.43	0.140	0,79±0,35	0,871	0,292	1.25±0.57	0.006	1,24±0,60	0,009	0,957
CD4+	%	<u>38.89±6.0</u>	<u>37.29±6.5</u>	0.489	<u>36,41±7,18</u>	0,313	0,727	<u>48.63±8.85</u>	<0.001	<u>40,56±9,93</u>	0,568	0,010
	Г/л	0.54±0.26	0.49±0.20	0.559	0,53±0,28	0,920	0,656	0.91±0.32	<0.001	0,81±0,37	0,021	0,366
CD8+	%	<u>18.6±3.88</u>	<u>23.95±4.22</u>	<0.001	<u>20,55±3,69</u>	0,169	0,026	<u>19.71±5.88</u>	0.517	<u>20,96±6,34</u>	0,212	0,522
	Г/л	0.28±0.13	0.42±0.14	0.008	0,52±0,13	<0,001	0,078	0.29±0.33	0.913	0,41±0,18	0,023	0,142
CD72+	%	<u>16.94±4.02</u>	<u>21.78±4.63</u>	0.005	<u>18,33±5,09</u>	0,414	0,062	<u>16.36±6.85</u>	0.772	<u>15,06±6,55</u>	0,280	0,543
	Г/л	0.23±0.07	0.28±0.04	0.023	0,24±0,08	0,718	0,094	0.26±0.31	0.716	0,36±0,34	0,155	0,337
CD16+	%	<u>5.14±1.75</u>	<u>7.89±2.05</u>	<0.001	<u>8,31±1,99</u>	<0,001	0,579	<u>8.42±3.14</u>	<0.001	<u>8,14±2,95</u>	0,001	0,772
	Г/л	0.18±0.05	0.26±0.07	<0.001	0,27±0,10	0,004	0,753	0.25±0.07	0.002	0,27±0,09	0,001	0,437
IgA	Г/л	2.75±0.39	2.22±0.36	<0.001	2.10±0.24	<0.001	0.291	3.44±0.47	<0.001	1.92±0.14	<0.001	<0.001
IgM	Г/л	1.52±0.23	2.08±0.31	<0.001	1.80±0.18	<0.001	0.005	2.33±0.68	<0.001	1,75±0,19	0,003	<0,001
IgG	Г/л	8.66±1.79	17.12±1.99	<0.001	15.06±1.36	<0.001	0.002	18.21±2.73	<0.001	16.37±2.52	<0.001	0,033
IgE	МЕ/ мл	23±6	92±16	<0.001	61±13	<0.001	<0.001	138±20	<0.001	94±12	<0.001	<0.001
ЦИК	ед. опт. пл.	8.2±1.1	49.2±17.2	<0.001	32.4±8.6	<0.001	<0.001	50.6±8.4	<0.001	33.4±9.5	<0.001	<0.001

Примечание: ЛПБА - легкая персистирующая астма; СПБА - среднетяжелая бронхиальная астма; ИКС – ингаляционные кортикостероиды; p – уровень достоверности различий беременных женщин с ЛПБА, не получавших ИКС, с контрольной группой; p<sub>1</sub> – уровень достоверности различий беременных женщин с ЛПБА, получавших ИКС, с контрольной группой; p<sub>2</sub> – уровень достоверности различий при сравнении групп беременных женщин с ЛПБА, не получавших и получавших терапию ингаляционным беклометазоном; p<sub>3</sub> – уровень достоверности различий беременных женщин с СПБА не получавших ИКС с контрольной группой; p<sub>4</sub> – уровень достоверности различий беременных женщин с СПБА получавших ИКС с контрольной группой; p<sub>5</sub> – уровень достоверности различий при сравнении групп беременных женщин со среднетяжелой астмой, не получавших и получавших терапию ингаляционным беклометазоном.

Таблица 4

**Содержание цитокинов у беременных женщин с бронхиальной астмой при сроке гестации 26 нед, Me (25-75%)**

Показатели	Контроль n=15	ЛПБА (ИКС-) n=15	p	ЛПБА (ИКС+) n=15	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	СПБА (ИКС-) n=20	p <sub>3</sub>	СПБА (ИКС+) n=20	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>
ФНО-альфа, пг/мл	0(0-60)	40(0-120)	0,099	0 (0-75)	0,812	0,356	140(0-300)	0,002	0 (0-70)	0,976	<0,001
ИФН-гамма, пг/мл	0(0-0)	0(0-0)	0,735	0 (0-0)	0,410	0,933	0(0-0)	0,876	0 (0-0)	0,850	0,633
ИЛ-4, пг/мл	0(0-50)	0(0-60)	0,518	16 (0-60)	0,633	0,762	0(0-140)	0,385	0 (0-60)	0,625	0,083
ИЛ-5, пг/мл	0(0-110)	100(0-260)	0,042	0 (0-270)	0,702	0,325	310(0-430)	0,003	140 (0-300)	0,355	0,006

Примечание: ЛПБА - легкая персистирующая астма; СПБА - среднетяжелая бронхиальная астма; ИКС – ингаляционные кортикостероиды; p – уровень достоверности различий беременных женщин с ЛПБА, не получавших ИКС, с контрольной группой; p<sub>1</sub> – уровень достоверности различий беременных женщин с ЛПБА, получавших ИКС, с контрольной группой; p<sub>2</sub> – уровень достоверности различий при сравнении групп беременных женщин с ЛПБА, не получавших и получавших терапию ингаляционным беклометазоном; p<sub>3</sub> – уровень достоверности различий беременных женщин с СПБА не получавших ИКС с контрольной группой; p<sub>4</sub> – уровень достоверности различий беременных женщин с СПБА получавших ИКС с контрольной группой; p<sub>5</sub> – уровень достоверности различий при сравнении групп беременных женщин со среднетяжелой астмой, не получавших и получавших терапию ингаляционным беклометазоном.

Таблица 5

**Содержание цитокинов у беременных женщин с бронхиальной астмой при сроке гестации 34 нед, Me (25-75%)**

	Контроль n=15	ЛПБА (ИКС-) n=15	p	ЛПБА (ИКС+) n=15	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	СПБА (ИКС-) n=20	p <sub>3</sub>	СПБА (ИКС+) n=20	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>
ФНО-альфа, пг/мл	0 (0-80)	20 (0-150)	0,096	40 (0-210)	0,722	0,293	30 (0-300)	0,059	60 (0-350)	0,677	0,056
ИФН-гамма, пг/мл	0 (0-0)	0 (0-0)	0,831	0 (0-60)	0,623	0,801	0 (0-6)	0,446	0 (0-50)	0,865	0,453
ИЛ-4, пг/мл	0 (0-70)	50 (0-80)	0,076	40 (0-100)	0,754	0,185	60 (0-100)	0,006	40(0-100)	0,878	0,138
ИЛ-5, пг/мл	0 (0-50)	10 (0-330)	0,010	220(60-480)	0,016	0,844	30 (0-300)	0,008	250 (30-480)	0,220	0,273

Примечание: ЛПБА - легкая персистирующая астма; СПБА - среднетяжелая бронхиальная астма; ИКС – ингаляционные кортикостероиды; p – уровень достоверности различий беременных женщин с ЛПБА, не получавших ИКС, с контрольной группой; p<sub>1</sub> – уровень достоверности различий беременных женщин с ЛПБА, получавших ИКС, с контрольной группой; p<sub>2</sub> – уровень достоверности различий при сравнении групп беременных женщин с ЛПБА, не получавших и получавших терапию ингаляционным беклометазоном; p<sub>3</sub> – уровень достоверности различий беременных женщин с СПБА не получавших ИКС с контрольной группой; p<sub>4</sub> – уровень достоверности различий беременных женщин с СПБА получавших ИКС с контрольной группой; p<sub>5</sub> – уровень достоверности различий при сравнении групп беременных женщин со среднетяжелой астмой, не получавших и получавших терапию ингаляционным беклометазоном.

При сравнении беременных женщин с астмой получавших ИКС и не получавших ИКС, во II (ИКС+) группе пациенток было обнаружено достоверное снижение числа эозинофилов. Наблюдалось существенное снижение базофилов (%) в 1.8 раз ( $p \leq 0,001$ ) и моноцитов (%) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с I (ИКС-) группой пациенток. Кроме того, во II (ИКС+) группе отмечалось достоверное снижение активных Т – клеточных субпопуляций ( $p \leq 0,001$ ). Среди беременных женщин получающих ИКС, выявлено существенное снижение ЦИК в 1.5-2 раза по сравнению с I (ИКС-) группой. При среднетяжелой и тяжелой астме отмечалось снижение в сыворотке крови IgE, который был в 1.5 раза ниже, чем в I (ИКС-) группе ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 3). При тяжелой астме, во II (ИКС+) наблюдались нормальные значения IgM и IgA, которые достоверно не отличались от контрольной группы. Среди беременных женщин, получавших терапию ингаляционными кортикостероидами (ИКС+), по сравнению с не получавшими ИКС, наблюдалось достоверное снижение ФНО $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) и ИЛ-5 ( $p < 0,006$ ). Кроме того, не было выявлено разницы при среднетяжелой астме во II (ИКС+) группе при сравнении с контрольной группой по указанным показателям (табл. 4,5). В настоящее время существует большое количество наблюдений, указывающих на доминирование Th2-ответа при физиологической беременности (Saito S et al., 1999; Omi A.E et al., 1999; Makhseed M., Raghupathy R., 2000; Ng S.C et al., 2002; Bates M.D., 2002; Mattiesen L., 2003). Увеличение в сыворотке крови уровня Th2 цитокинов у больных атопической бронхиальной астмой приводит к усилению синтеза IgE на аллергены среды (VanKooyk Y. et al., 1993; Cookson William O.C.M. et al., 1997). За счет взаимодействия со своими рецепторами (Fc $\epsilon$ RI и Fc $\epsilon$ RII) молекула IgE выполняет запускающую и организующую роль в вовлечении в реакцию всего разнообразия клеточных участников, их цитокинов и провоспалительных/проаллергических медиаторов (Гущин А.С., 2000). Активированные воспалительным процессом клетки высвобождают провоспалительные субстанции, которые индуцируют спазм гладких мышц, гиперсекрецию слизи и вазодилатацию. Суммарный эффект описываемых морфологических изменений приводит к развитию обструкции дыхательных путей, их выраженность коррелирует с тяжестью болезни и ее продолжительностью (Чучалин А.Г., 2001). Важная роль ИЛ-5 обусловлена тем, что он является стимулятором, как активации, дифференцировки, так и адгезии эозинофилов, которые являются эффекторными клетками в отношении эпителиальных клеток бронхиального дерева (Fujisawa T. et al., 1990; Walsh G.M. et al., 1990). Механизм слущивания эпителия широко обсуждается в литературе. Наряду с токсическими эффектами медиаторов его связывают, в том числе и с повышением концентрации ФНО (Чучалин А.Г., 2001). Сведения, касающиеся увеличения в сыворотке крови беременных женщин ФНО $\alpha$  показывают, что при заболеваниях сопровождающихся повышением содержания ФНО даже без признаков воспаления, наблюдается выраженная склонность к гиперкоагуляции, развитию тромбозов и ДВС-синдрома (Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., 1998). Указанный феномен, по

мнению авторов, можно считать не только критерием тяжести патологического процесса, но и тестом для прогнозирования коагулопатических и гнойно-септических осложнений беременности.

Под действием базисной противовоспалительной терапии, включающей ингаляционные кортикостероиды, происходит достоверное снижение большинства параметров активного аллергического воспаления. В литературе имеются многочисленные свидетельства, подтверждающие, что ИКС являются в настоящее время наиболее эффективными противовоспалительными препаратами (J.I.N.A. 1993, 1995; Чучалин А.Г. и соавт., 2000). Большинство исследователей утверждают, что риск использования медикаментов, контролирующих астму, в течение беременности представляется намного меньшим, чем риск получить неблагоприятный исход беременности, связанный с тяжелой неконтролируемой астмой (Hill R.M., 1985; NAEP on Pregnancy, 1993; Schatz M., et al., 1988, 1998, 1999).

### **Выводы**

1) Особенностью течения бронхиальной астмы у беременных женщин в динамике беременности является развитие обострений преимущественно тяжелой и среднетяжелой астмы во II триместре гестации при сроке 26 недель.

2) Состояние клеточного и гуморального иммунитета у беременных с неконтролируемой астмой характеризуется преобладанием Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, увеличением концентрации в сыворотке крови IgA, IgM, IgG и IgE, и наряду с ростом числа активных Т-клеток и клеток макрофагально-гранулоцитарного ряда. Выявленные нарушения характеризуются наличием достоверных корреляционных связей с острым периодом заболевания.

3) Специфика цитокиновой регуляции иммунного ответа у беременных женщин с неконтролируемой бронхиальной астмой характеризуется продукцией главным образом Th2 цитокинов (ИЛ-4, 5), а также сопровождается увеличением уровня ФНО  $\alpha$  при среднетяжелой астме на сроке гестации 26 недель.

4) Применение базисной противовоспалительной терапии у беременных женщин с бронхиальной астмой сопровождается снижением функциональной активности Т-лимфоцитов, уменьшением концентраций IgA, IgM, IgG, IgE, ИЛ-5 и ФНО $\alpha$ . На фоне полученных результатов клинически отмечается улучшение течения заболевания и снижается риск развития осложнений беременности.

### **Практические рекомендации**

Беременные женщины, страдающие бронхиальной астмой, должны находиться под систематическим наблюдением врачей акушера – гинеколога и терапевта в течение всего периода гестации.

Беременным женщинам с астмой на сроках 18, 26 и 34 недели беременности необходимо иммунологическое исследование, которое

включает определение параметров клеточного и гуморального иммунитета, а также исследование цитокинового профиля (ИЛ - 4, 5 и ФНО $\alpha$ ).

Беременным женщинам, больным бронхиальной астмой рекомендуется проводить базисную противовоспалительную терапию, оптимизация которой определяется клиническими проявлениями заболевания, показателями пикфлоуметрического мониторинга и степенью выраженности нарушений параметров иммунитета.

Беременные женщины со среднетяжелой и тяжелой астмой представляют группу риска по осложнениям беременности (угроза прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши, хроническая плацентарная недостаточность, преждевременные роды, гестоз), а также острой и хронической гипоксии плода.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Иммунологические показатели у беременных с гестозом на фоне бронхиальной астмы // Современные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии./Сб. науч. тр. - Томск.-2000.- С. 13-15. (Соавт. Махмутходжаев А.Ш., Холопов А.В., Махмутходжаева Е.В.)
2. Содержание в сыворотке крови ИЛ-4 и ФНО-альфа у беременных с бронхиальной астмой и гестозом // Современные тенденции ведения беременности и родов у женщин с экстрагенитальной патологией.// Материалы межрегиональной научно-практической конференции – Омск.-2000. – С. 100-102. (Соавт. Махмутходжаев А.Ш.)
3. Направленность иммунного ответа при беременности, отягощенной бронхиальной астмой и гестозом // Бюллетень эксп. биол. мед.-2001- Приложение 1.-С.51-53 (Соавт. Махмутходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Махмутходжаева Е.В., Тимошина Е.Л.)
4. Бронхиальная астма у беременных // Тезисы докладов VIII Российского Национального конгресса «Человек и Лекарство». – Москва. – 2001.- С.372. (Соавт. Махмутходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Махмутходжаева Е.В.)
5. Клиническое течение бронхиальной астмы у беременных и особенности цитокиновой регуляции в различные сроки гестации // Аллергология.-2001.- №2.-С.3-6. (Соавт. Л.М. Огородова, А.Ш. Махмутходжаев, А.А. Радионченко, И.Д. Евтушенко, А.В. Сальников, Е.В. Махмутходжаева.)
6. Особенности иммунного статуса и цитокиновой регуляции у беременных с бронхиальной астмой и гестозом // Бюл. СО РАМН.-2001.-N1.-С.82-85. (Соавт. Махмутходжаев А.Ш., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Огородова Л.М.)
7. Цитокины и течение беременности у женщин с бронхиальной астмой // Научные труды Европейского конгресса по астме «Астма 2001».-Москва.-2001.-Т.2.-Т1.-С.196. (Соавт. Радионченко А.А., Махмутходжаев А.Ш., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л., Тарасенко В.И.)

8. Иммунологические показатели у беременных с гестозом на фоне бронхиальной астмы // Труды II съезда врачей Сибири. - Томск.-2001.-С.145-149. (Соавт. Махмутходжаев А.Ш., Махмутходжаева Е.В., Симакович Е.Б., Китаева Н.А.)
9. Беременность и роды у женщин с бронхиальной астмой. // Рос. вест. ак. - гин.-2002.-№1.-С.7-11. (Соавт. Махмутходжаев А.Ш., Радионченко А.А., Огородова Л.М., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л., Махмутходжаева Е.В.)
10. Бронхиальная обструкция и респираторные симптомы у беременных с астмой при терапии ингаляционным беклометазоном // Вестник перинатологии акушерства и гинекологии.- Красноярск, 2002.-Вып.9.-С.222-227. (Соавт. Махмутходжаев А.Ш., Евтушенко И.Д., Радионченко А.А., Тарасенко В.И., Тимошина Е.Л.)
11. Влияние ингаляционного беклометазона на механизмы активации эндотелия у беременных женщин с бронхиальной астмой // Бюлл. exper. биол. мед. – 2002.- Приложение 1.-С.85-87. (Соавт. Махмутходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л., Тарасенко В.И.)
12. Растворимые молекулы адгезии и особенности метаболизма мононуклеаров у беременных с бронхиальной астмой и гестозом // Бюллетень СО РАМН.-2002., №2.-С.64-67. (Соавт. Радионченко А.А., Махмутходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Евтушенко И.Д.)
13. Активность Т-лимфоцитов у беременных с бронхиальной астмой // Материалы 4 Российского форума «Мать и дитя». - Москва, 2002.-Т.1.- С.398. (Соавт. Махмутходжаев А.Ш., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л., Тарасенко В.И.)
14. Бронхиальная астма и беременность // Сборник научных трудов, посвященных 110-летию кафедры акушерства и гинекологии СГМУ.-Томск, 2002.-С.30-36. (Соавт. Махмутходжаев А.Ш., Радионченко А.А., Тарасенко В.И., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л.)
15. Клинико-иммунологические аспекты базисной противовоспалительной терапии беременных с бронхиальной астмой // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.-2002.-№1.-С.129-137. (Соавт. Радионченко А.А., Махмутходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Евтушенко И.Д., Махмутходжаева Е.В.)

### Список сокращений

- FDA – классификация лекарственных средств, разрешенных к применению во время беременности
- GINA – глобальная инициатива по профилактике и лечению больных бронхиальной астмой
- IgA – иммуноглобулин класса А
- IgE – иммуноглобулин класса Е
- IgG – иммуноглобулин класса G
- IgM – иммуноглобулин класса М
- Th – хелперная субпопуляция тимусозависимых лимфоцитов
- CDR – рецептор кластера дифференцировки
- БА – бронхиальная астма
- БО – бронхиальная обструкция
- БД – беклометазона дипропионат
- ИЛ – интерлейкин
- ИФН – интерферон
- ИКС – ингаляционные кортикостероиды
- ПСВ (PEF) – пиковая скорость выдоха
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Подписано в набор и печать 02.12.03. Формат бумаги 60x84/16  
Объем 2,75 печ. л. Зак 1. Тираж 100. «Сектор Копия»