

Современный подход к лечению аллергических заболеваний во время беременности

Е.И. Боровкова¹, И.М. Боровков², В.И. Королева¹, А.А. Пащенко³

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты систематического анализа данных, имеющих в современной литературе и касающихся тактики ведения беременных с аллергическими заболеваниями. Сложности диагностики связаны с физиологическими изменениями и невозможностью проведения стандартных проб. Все диагностические процедуры, направленные на выявление аллергических заболеваний, должны быть проведены на этапе планирования беременности, что связано с повышенным риском использования кожных проб и стресс-тестов. Наиболее частыми во время беременности являются вазомоторный ринит беременных, аллергический ринит, синусит и медикаментозный вазомоторный ринит. Лечение таких заболеваний следует начинать с немедикаментозных методов (промывание солевыми растворами), затем ингаляционными препаратами кромолина натрия, глюкокортикостероидов и блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов. Лечение атопического дерматита проводится с применением эмолиентов и оральных антигистаминных средств. Дополнительное лечение включает гидрокортизон в формах для местного применения (2С). Аллергические реакции напрямую не оказывают влияния на риск развития акушерских осложнений.

Ключевые слова: аллергия, вазомоторный ринит, аллергический ринит, синусит, крапивница, дерматоз беременных, глюкокортикостероиды, блокаторы гистаминовых рецепторов.

Для цитирования: Боровкова Е.И., Боровков И.М., Королева В.И., Пащенко А.А. Современный подход к лечению аллергических заболеваний во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):70–76. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-70-76.

Current treatment approach to allergic disorders in pregnancy

E.I. Borovkova¹, I.M. Borovkov², V.I. Koroleva¹, A.A. Pashchenko³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article addresses the results of systematic review of current published data on management strategy of pregnancy associated with allergic disorders. Difficulties in the diagnosis are accounted for by physiological changes and failure to perform standard testing. All diagnostic procedures aimed at identifying allergic diseases should be carried out at the stage of pregnancy planning, which is associated with an increased risk of using skin tests and stress tests. Vasomotor rhinitis of pregnancy, allergic rhinitis, sinusitis, and rhinitis medicamentosa are the most common conditions during pregnancy. Their treatment should be started with non-medical therapies, i.e., nasal lavage with salt solutions, inhalations of cromolyn sodium preparations, corticosteroids, and H_1 blockers. Treatment for atopic dermatitis includes emollients and oral antihistamines. Topical hydrocortisone formulations (2C) are additional therapies. Allergic reactions do not directly affect the risk of obstetric complications.

Keywords: allergy, vasomotor rhinitis, allergic rhinitis, sinusitis, urticaria, dermatosis of pregnancy, corticosteroids, histamine receptor blockers.

For citation: Borovkova E.I., Borovkov I.M., Koroleva V.I., Pashchenko A.A. Current treatment approach to allergic disorders in pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):70–76. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-70-76.

Аллергические заболевания в популяции достаточно распространены и чаще всего проявляются поражением кожных покровов и слизистых оболочек. Главным элементом их лечения является предотвращение или максимально возможное уменьшение контакта с аллергеном [1].

Все диагностические процедуры, направленные на выявление аллергических заболеваний, должны быть проведены на этапе планирования беременности, что связано с повышенным риском использования кожных проб и стресс-те-

стов. Особенно важна прегравидарная диагностика, если присутствуют [1]:

- ♦ аллергическая реакция на препараты, рутинно используемые во время беременности и родов (местные анестетики, препараты для наркоза);
- ♦ аллергические заболевания (инсектные аллергии), для лечения которых применяется аллерген-специфическая иммунотерапия;
- ♦ анафилактический шок в анамнезе.

Назначение любых лекарств во время беременности требует сопоставления потенциального риска и пользы, а также последствий для здоровья в случае отказа от терапии. Большинство лекарственных средств ограничены в применении при беременности в связи с недоказанностью их безопасности, хотя в клинической практике менее 1% пороков развития плода ассоциировано с применением лекарств [1].

Многие аллергические заболевания хорошо поддаются терапии местными формами препаратов (интраназальные спреи, глазные капли, мази, кремы). Это связано с созданием максимальной концентрации действующего вещества в области приложения и снижением риска побочных эффектов из-за минимального проникновения препарата в системный кровоток.

Для характеристики безопасности применения лекарств во время беременности Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (The US Food and Drug Administration, FDA) разработало категории (А, В, С, D и X), которые с 1980 г. указываются в инструкции к препаратам (табл. 1) [1].

В настоящее время препаратов категории А для лечения аллергических заболеваний не существует, а большая часть лекарств категории В испытывалась только на животных. В связи с этим выбор между препаратами категорий В и С

должен основываться на их эффективности и качестве проводимых доклинических исследований [1, 2].

Ринит

Основными причинами слизистых выделений из носа во время беременности являются ринит (вазомоторный, аллергический, медикаментозный) и синусит [2]. Вне зависимости от их формы в основе терапии первого выбора лежат немедикаментозные методы.

Спреи на основе солевых растворов снижают выраженность симптомов ринита, они характеризуются крайне низким риском развития побочных эффектов из-за отсутствия в них фармакологических компонентов [3]. Для орошения полости носа используются насадки и небулайзеры, при этом в каждый носовой ход должно поступать до 200 мл раствора. Применять спрей можно как ежедневно, так и по мере необходимости. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований использование спреев признано методом выбора лечения назальных симптомов во время беременности [3].

Регулярная физическая активность способствует физиологической вазоконстрикции и уменьшению симптомов заложенности носа и ринореи [3, 4]. *Носовые расши-*

Таблица 1. Категории безопасности лекарственных препаратов (FDA) [1]

Table 1. Categories of drug safety (FDA) [1]

| Категория Category | Описание Description |
|-----------------------|---|
| A | Отсутствует риск для плода, по данным клинических исследований. В контролируемых исследованиях у женщин не было выявлено риска для плода в I триместре (при отсутствии данных о риске во II и III триместрах). Тератогенное, эмбрио- и фетотоксическое действие маловероятно No fetal risks as demonstrated by clinical trials. Well-controlled studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters). Teratogenic, embryotoxic, and fetotoxic effects are unlikely |
| B | Риск для плода не был выявлен во время исследований. Изучение препарата на животных не выявило риска для плода (при этом клинические исследования не проводились), или нежелательные эффекты были обнаружены во время испытаний на животных, но проведение контролируемых клинических исследований у женщин их не подтвердило Fetal risks were not revealed in clinical trials. Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women or adverse effects were demonstrated in animal studies but clinical trials have failed to demonstrate these effects in women |
| C | Объективная оценка риска невозможна. Изучение препарата на животных выявило риск для плода (при отсутствии контролируемых клинических исследований), или исследований ни на животных, ни на людях не проводилось. Назначение препарата возможно в тех случаях, когда потенциальная польза препарата оправдывает возможные риски Objective risk assessment is impossible. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks |
| D | Риск для плода доказан. Присутствуют достоверные доказательства вредоносного действия препарата на организм плода. Применение препарата возможно в тех случаях, когда альтернативные способы лечения отсутствуют или данный препарат необходим для спасения жизни женщины или плода Established risk to the fetus. There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks |
| X | Противопоказаны при беременности. Испытания препарата на животных и клинические исследования продемонстрировали выраженные нарушения развития плода, и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения данного препарата у людей. Риск применения препарата у беременных превышает любую возможную пользу. Абсолютно противопоказаны во время беременности или при подготовке к ней Contraindicated during pregnancy. Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits. Absolutely contraindicated during pregnancy or pre-pregnancy |

рители позволяют механически расширить носовые ходы, тем самым облегчая носовое дыхание. К плюсам можно отнести их высокую доступность, а также возможность применения ночью. *Подъем головного конца кровати* на 30–45 градусов значительно облегчает носовое дыхание во время сна [5].

ОРОШЕНИЕ ПОЛОСТИ НОСА СОЛЕВЫМИ РАСТВОРАМИ

Орошение солевыми растворами позволяет очистить полость носа от слизи и различных инородных частиц [3]. Солевые растворы обеспечивают увлажнение пазух.

Применение солевых растворов увеличивает активность клеток мерцательного эпителия слизистой полости носа.

Приготовление раствора:

- ♦ Подготовьте предварительно стерилизованную стеклянную емкость.
- ♦ Для наполнения емкости используйте большой медицинский шприц (30 кубических сантиметров), водосборник с ирригационной насадкой или Нети-пот. Выбранное приспособление для сбора жидкости также должно быть предварительно стерилизовано.
- ♦ Наполните емкость дистиллированной или кипяченой водой.
- ♦ Добавьте в воду от 1 до 1,5 чайной ложки консервированной соли. Использование пищевой соли не рекомендуется из-за большого количества в ней добавок.
- ♦ Добавьте одну ложку поваренной соли.
- ♦ Перемешайте полученный раствор.
- ♦ Хранить раствор следует при комнатной температуре. Срок годности — 1 нед. с момента изготовления.

Инструкция по применению:

- ♦ Промывайте нос солевым раствором 1–2 р./день.
- ♦ Если вам были назначены лекарственные средства для интраназальных ингаляций, используйте их только после орошения полости носа подготовленным раствором. Предварительное очищение полости носа от слизи и инородных частиц увеличивает эффективность лекарственных препаратов.
- ♦ Предварительно перелейте необходимый для орошения объем жидкости в чистую емкость. Сбор жидкости должен осуществляться каждый раз новым, стерильным шприцем. Для предупреждения загрязнения подготовленного раствора не используйте шприцы больше одного раза.
- ♦ Слегка подогрейте раствор в микроволновой печи перед использованием.
- ♦ Во время орошения наклоните голову вперед, аккуратно промывайте каждый носовой ход, направляя струю жидкости в сторону затылка. При правильном орошении раствор будет проходить через один носовой ход и выходить из другого.

У некоторых людей при первых орошениях может возникать ощущение жжения, однако чаще всего оно проходит после адаптации слизистой носа к процедуре.

ВАЗОМОТОРНЫЙ РИНИТ БЕРЕМЕННЫХ

Беременность часто сопровождается гиперемией и отеком слизистой оболочки полости носа, что не считается отклонением от нормы и не всегда характеризуется затруднением носового дыхания. В 20–30% случаев развивается симптоматическая заложенность носа, которая получила название «вазомоторный ринит беременных» [5]. Данное заболевание характеризуется выраженными симптомами, сохраняющимися на протяжении более 6 нед.

при полном отсутствии других признаков инфекционных или аллергических заболеваний, и проходит в течение 2 нед. после родов [5]. Основной жалобой пациенток является постоянная заложенность носа, сопровождающаяся водянистыми или вязкими слизистыми выделениями. Данное состояние значительно ухудшает качество сна, вынуждая дышать ртом [6]. Точный механизм развития вазомоторного ринита беременных в настоящее время не ясен. Существует мнение, что в основе его лежит дисбаланс между уровнем эстрогенов и прогестерона. Одно из исследований показало увеличение риска развития вазомоторного ринита беременных при курении или аллергической сенсибилизации к пылевым клещам [5].

Лечение. При вазомоторном рините беременных специфическое медикаментозное лечение не проводится в связи с его низкой эффективностью. При значительном затруднении носового дыхания рекомендуется регулярное промывание солевым раствором. Из лекарственных средств эффективны интраназальные формы глюкокортикостероидных препаратов и псевдоэфедрин (пероральные вазоконстрикторы не рекомендуются в I триместре и при артериальной гипертензии) [5].

ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ТЕЧЕНИЕ РИНИТА

Течение ринита, развившегося до беременности, может претерпевать различные изменения как в сторону улучшения, так и в сторону значительного ухудшения [3]. Ринит не оказывает прямого негативного влияния на акушерские исходы [1]. Однако на его фоне ухудшается настроение, снижается качество сна, ухудшается аппетит, что негативно сказывается на состоянии матери и плода. Более того, выраженный ринит вынуждает дышать ртом во время сна, это может приводить к храпу и развитию гестационной гипертензии, преэклампсии и задержке роста плода [4]. Выраженный ринит во время беременности увеличивает риск развития синусита и ухудшает течение бронхиальной астмы [5].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РИНИТ И КОНЪЮНКТИВИТ

В большинстве случаев аллергический конъюнктивит впервые развивается до наступления беременности. Ведущими жалобами пациенток являются чиханье, зуд в носу и ринорея водянистого характера. В ряде случаев присоединяется раздражение слизистой глаз. Часто аллергический ринит развивается после контакта с такими аллергенами, как пылевые клещи, шерсть домашних животных, плесень и цветочная пыльца [5].

Диагностика во время беременности. Одним из наиболее эффективных методов диагностики аллергических заболеваний являются кожные пробы с аллергенами. Однако их проведение во время беременности не рекомендовано в связи с риском развития системных воспалительных реакций. В связи с этим для рутинного применения в клинической практике рекомендуется исследование уровня аллерген-специфического IgE в венозной крови [5, 6].

Лечение. Беременным с незначительными симптомами аллергии, в т. ч. при наличии отягощенного аллергологического анамнеза, следует проводить профилактические мероприятия и/или лечение немедикаментозными методами. При необходимости назначают антигистаминные препараты второго поколения, такие как лоратадин (10 мг 1 р./день) или цетиризин (10 мг 1 р./день) [5, 7].

При среднетяжелом и тяжелом рините в качестве базисной терапии рекомендуется будесонид, флутиказон или мометазон (в форме спрея для интраназальных ингаляций). Дополнительно возможно назначение антигистаминных препаратов второго поколения [7].

Кромоглицево́вая кислота (в форме для интраназальных ингаляций) считается препаратом первой линии при лечении легкого аллергического ринита у беременных. Данный препарат плохо проникает в системный кровоток, оказывая максимальное действие в месте приложения, и практически не вызывает побочных эффектов [7]. В ходе клинических исследований не выявлено какого-либо влияния интраназальных ингаляций кромолина натрия на рост и развитие плода [7]. Максимальной безопасной дозой считаются 6 ингаляций в день в каждую ноздрю. Недостатком препарата является необходимость частых ингаляций для достижения эффекта.

Препараты глюкокортикостероидов (ГКС) для интраназальных ингаляций обладают высоким муколитическим эффектом, что обеспечивает значительное облегчение заложенности и ринореи. ГКС — препараты выбора при лечении среднетяжелого и тяжелого аллергического ринита (табл. 2).

Перед ингаляцией ГКС рекомендуется проводить промывание полости носа солевым раствором. Препараты ГКС после ингаляции должны задерживаться в полости носа, а не стекать по задней стенке глотки, это обеспечивает максимальную эффективность процедуры [8].

По мере уменьшения заложенности носа и ринореи дозировка применяемого препарата должна снижаться до тех

пор, пока не будет достигнута минимально возможная эффективная доза. Оценка безопасности интраназальных ингаляций ГКС основывается на клинических исследованиях применения ГКС при бронхиальной астме [6]. В 2016 г. было проведено исследование, включившее 140 000 беременных, получавших ГКС, у 2502 из них терапия начиналась с I триместра [6, 7]. Было доказано, что ингаляции ГКС не повышают вероятность задержки роста плода. Исключением является препарат триамцинолон, использование которого может увеличивать риск развития пороков дыхательной системы (отношение шансов: 2,71; 95% доверительный интервал: 1,11–6,64).

Многие клиницисты предпочитают начинать терапию с будесонида в связи с тем, что он относится к препаратам категории В и имеет большую доказательную базу по сравнению с другими ингаляционными ГКС, используемыми для лечения аллергического ринита [8]. В настоящее время безопасными для применения в I триместре признаются также флутиказон и мометазон [9].

Антигистаминные препараты для приема внутрь. Антигистаминные препараты отличаются от ГКС меньшим терапевтическим эффектом, но не влияют на рост плода [7]. Для лечения аллергического ринита рекомендуется использовать антигистаминные препараты второго поколения, отличающиеся от препаратов первого поколения менее выраженными седативным и холинергическим эффектами. Среди препаратов второго поколения предпочтительными являются лоратадин (по 10 мг 1 р./день) и цетиризин (по 10 мг 1 р./день). Оба препарата относятся

Таблица 2. Препараты глюкокортикостероидов для местного применения при лечении ринита [7, 8]

Table 2. Topical corticosteroids for rhinitis [7, 8]

| Международное название препарата International Nonproprietary Name | Концентрация препарата Concentration | Дозировка Dosage | Структура и содержание спирта Structure and ethanol content |
|---|---|---|--|
| Препараты второго поколения (биодоступность <1%) Second-generation drugs (bioavailability <1%) | | | |
| Циклесонид Ciclesonide | 50 мкг/спрей 50 µg/spray | По 2 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день 2 nasal inhalations in each nostril once daily | Водная суспензия в виде спрея Water suspension (spray) |
| | 37 мкг/спрей 37 µg/spray | По 1 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день 1 nasal inhalation in each nostril once daily | Аэрозоль (3,4% содержание спирта) Aerosol (ethanol content 3.4%) |
| Флутиказона фураат Fluticasone furoate | 27,5 мкг/спрей 27.5 µg/spray | По 2 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день 2 nasal inhalations in each nostril once daily | Водная суспензия в виде спрея Water suspension (spray) |
| Флутиказона пропионат Fluticasone propionate | 50 мкг/спрей 50 µg/spray | По 2 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день или по 1 ингаляции в каждую ноздрю 2 р./день 2 nasal inhalations in each nostril once daily or 1 nasal inhalation in each nostril twice daily | Водная суспензия в виде спрея (0,25% содержание спирта) Water suspension (spray), ethanol content 0.25% |
| Мометазон Mometasone | 50 мкг/спрей 50 µg/spray | По 2 ингаляции в каждую ноздрю 2 nasal inhalations in each nostril once daily | Водная суспензия в виде спрея Water suspension (spray) |
| Препараты первого поколения (биодоступность 10–50%) First-generation drugs (bioavailability 10–50%) | | | |
| Беклометазон Beclomethasone | 42 мкг/спрей 42 µg/spray | По 1–2 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день 1 or 2 nasal inhalations in each nostril once daily | Водная суспензия в виде спрея (0,25% содержание спирта) Water suspension (spray), ethanol content 0.25% |
| Флунизолид Flunisolide | 25 мкг/спрей 25 µg/spray | По 2 ингаляции в каждую ноздрю, 2–3 р./день (не больше 4 р./день) 2 nasal inhalations in each nostril twice or thrice daily (no more than four times) | Водная суспензия в виде спрея (содержит пропиленгликоль) Water suspension (spray), contains propylene glycol |
| Триамцинолон Triamcinolone | – | По 2 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день 2 nasal inhalations in each nostril once daily | Водная суспензия в виде спрея Water suspension (spray) |

к категории В и признаны безопасными при использовании во время беременности [8]. Применяются также левоцетиризин (категория В) и фексофенадин (категория С).

Препараты первого поколения характеризуются высокой распространенностью и низкой стоимостью. Препаратом выбора среди них является хлорфенамин, что связано с его безопасностью даже в I триместре, доказанной многими доклиническими и клиническими исследованиями [7]. Принимать хлорфенамин следует по 4 мг каждые 4–6 ч. Доступны также формы препарата, содержащие по 8 мг (принимать по 1 таблетке 3 р./день) и по 12 мг (принимать по 1 таблетке 2 р./день). Ежедневная доза не должна превышать 24 мг [7–9].

Антигистаминные препараты для интраназальных ингаляций (азеластин и олопатодин) не должны применяться в связи с отсутствием данных об их безопасности [4].

Антиконгестанты. Эти препараты обладают выраженным вазоконстрикторным действием. Данные об их способности проникать через плаценту отсутствуют. Антиконгестанты для интраназальных ингаляций используются в целях облегчения тяжелой заложенности носа во время беременности, но не более 3 дней подряд. Наибольшее распространение при этом получил оксиметазолин, однако существуют данные о его негативном влиянии на процессы роста плода [8]. Антиконгестанты для приема внутрь не рекомендованы в I триместре в связи с предполагаемым риском развития пороков у плода [8]. Во II и III триместрах рекомендуется использование псевдоэфедрина [8].

Псевдоэфедрин следует принимать по 60 мг не более 4 р./день или по 120 мг не более 2 р./день. Прием псевдоэфедрина в I триместре ассоциирован с повышенным риском развития у плода гастрошизиса (примерно 1 случай на 10 тыс. новорожденных) или недоразвития конечностей [9].

Фенилэфрин не рекомендуется использовать во время беременности, что связано с его низкой эффективностью и высоким риском побочных эффектов [9]. Для достижения выраженного терапевтического эффекта возможно одновременное использование антигистаминных средств с псевдоэфедрином (во II триместре) или с ГКС для интраназальных ингаляций (в I триместре) [10].

Лечение травмами. Беременным женщинам не рекомендуется использовать лекарственные травы ввиду неизвестности их безопасности.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Начинать любые формы АСИТ впервые во время беременности недопустимо из-за высокого риска развития анафилактического шока или других системных аллергических реакций. Если данная терапия была начата ранее, после наступления беременности возможно ее возобновление. Проведенные клинические исследования не выявили повышенного риска развития акушерских осложнений и пороков у плода при применении АСИТ [7].

Возобновлять АСИТ у беременных целесообразно, если:

- до наступления беременности АСИТ приводила к снижению выраженности симптомов заболевания;
- в анамнезе отсутствуют случаи системных аллергических реакций;
- для достижения заметного эффекта достаточно поддерживать или минимальной терапевтической дозы.

Во время беременности рекомендуется постепенно уменьшать дозу вводимого аллергена для снижения риска развития системных аллергических реакций. В случае развития подобной реакции проведение АСИТ полностью останавливается.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ВАЗОМОТОРНЫЙ РИНИТ

Медикаментозный вазомоторный ринит развивается вследствие чрезмерного воздействия лекарственных препаратов на слизистую полости носа. Чаще всего причиной заболевания является слишком частое применение интраназальных спреев, содержащих оксиметазолин. В основе патогенеза заболевания лежит адаптация рецепторов слизистой носа и эндотелия сосудов к постоянному воздействию лекарства, что ведет к снижению его терапевтического эффекта и вынужденному повышению доз. Лечение медикаментозного вазомоторного ринита заключается в отмене принимаемого препарата и назначении интраназальных форм ГКС [6, 10].

КРАПИВНИЦА И АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Крапивница (в т. ч. не сопровождающаяся ангионевротическим отеком) может развиваться у беременных из-за обострения любых аллергических заболеваний, приобретенных ранее. В тех случаях, когда крапивница появляется впервые во время беременности, принято говорить о крапивнице беременных. Данное заболевание имеет тенденцию к повторению в следующей беременности [9, 11]. Патогенез крапивницы беременных до конца не ясен, существуют предположения о роли аллергической сенсибилизации к плацентарным гормонам.

Диагностика крапивницы беременных основывается на выявлении характерных изменений кожных покровов. Важно провести дифференциальный поиск между крапивницей и дерматозами беременных, аутоиммунным прогестероновым дерматитом, зудящими уртикарными папулами и бляшками беременных и другими зудящими дерматозами беременных (пемфигоид, пруриго, холестаз) [12].

АУТОИММУННЫЙ ПРОГЕСТЕРОНОВЫЙ ДЕРМАТИТ БЕРЕМЕННЫХ (АПД)

Для АПД характерны папулопустулезная сыпь, транзиторный артрит и эозинофилия в тканях и периферическом кровотоке. При внутрикожном введении водного раствора прогестерона у пациенток развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа. Риск самопроизвольного выкидыша при данном состоянии повышен [12]. При аллергической сенсибилизации к прогестерону крапивница может развиваться даже вне беременности, обычно она проявляется за 7–10 дней до начала менструации [13–15]. В некоторых случаях возможно развитие прогестерон-индуцированного анафилактического шока.

ЗУДЯЩИЕ УРТИКАРНЫЕ ПАПУЛЫ И БЛЯШКИ БЕРЕМЕННЫХ

Данное заболевание представляет собой зудящий дерматоз неясной этиологии, развивающийся примерно в 0,5% беременностей. Высыпания обычно изначально появляются в области стрий на животе, а затем распространяются на бедра, ягодицы и, иногда, руки. Высыпания никогда не затрагивают область пупка, что является отличительной особенностью данного заболевания [15].

ЛАРИНГОПАТИЯ БЕРЕМЕННЫХ

Ларингопатия беременных — редкое воспалительное неинфекционное заболевание, развивающееся, как прави-

ло, при многоплодной беременности, клинически похожее на ангионевротический отек гортани [16, 17]. Точный патогенез заболевания неизвестен, однако высказываются предположения о патологической реакции слизистой гортани на вырабатывающиеся во время беременности гормоны. Выделяют острую форму ларингопатии, манифестирующую незадолго до родов, и хроническую форму, развивающуюся в более ранние сроки. Вне зависимости от формы заболевание полностью регрессирует после родов.

Симптомы ларингопатии беременных:

- прогрессирующее диспноэ;
- охриплость голоса;
- боль в горле;
- общая слабость;
- лимфаденопатия;
- кашель;
- лейкоцитоз и повышенная СОЭ (40–60 мм/ч).

При осмотре слизистая гортани и надгортанника имеет пятнистый вид, воспалена и отечна. При микроскопическом исследовании определяется отек и инфильтрация лимфоцитами подслизистого слоя.

ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее эффективным методом лечения острых аллергических заболеваний, проявляющихся изменениями кожных покровов, является исключение контакта беременной женщины с аллергенами. При необходимости симптоматического лечения назначают блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов (достаточно 20 мг цетиризина 2 р./день). Обострения заболеваний обычно эффективно купируются пероральным приемом преднизолона (не рекомендован в I триместре). Для лечения хронических форм с выраженными симптомами возможно использование омализумаба [17].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Течение атопического дерматита (АД), как и других атопических заболеваний, может во время беременности обостряться, ослабевать или оставаться неизменным [16, 17].

Диагностика. АД обычно манифестирует в юности или раннем детстве, поэтому пациентки хорошо информированы о своем заболевании. Наиболее характерными признаками этого заболевания являются [14, 15]:

- интенсивный зуд;
- хроническое рецидивирующее течение;
- кожные поражения в виде сыпи, склонные к распространению;
- атопия.

Дифференциальная диагностика. При подозрении на АД дифференциальная диагностика должна включать в себя следующие заболевания [15]:

- ♦ *Идиопатический зуд беременных* — обычно развивается в I триместре. Главным признаком его являются экскориации. Предполагается, что в основе патогенеза лежит вызванное эстрогенами изменение функции печени, приводящее к нарушению обмена билирубина.

- ♦ *Холестаз беременных* — характеризуется преимущественно зудом ладоней и стоп. Из кожных поражений определяются только умеренные экскориации [18]. Зуд при холестазах объясняется повышением концентрации желчных кислот в сыворотке крови.

- ♦ *Пруриго беременных* — развивается во II и III триместрах и характеризуется кожными поражениями в виде эритематозно-папулезной сыпи и экскориаций. Кожные поражения локализируются преимущественно на передней брюшной стенке.

- ♦ *Зудящий фолликулит беременных* — чаще всего развивается в III триместре. Кожные поражения представлены фолликулярными папулами и пустулами, располагающимися на туловище или конечностях.

Лечение АД следует начинать еще до беременности. Основу лечения должны составлять мероприятия по предотвращению контакта беременной с аллергенами и различные симптоматические средства. Терапию метотрексатом или фотохимиотерапию следует прекратить за 3 мес. до планируемой беременности [18].

Эмоленты. Эффективны для контроля симптомов при АД. Безопасны во время беременности [18].

Антигистаминные средства для приема внутрь. Показанием к применению является выраженный зуд. Препараты выбора — лоратадин, цетиризин и хлорфенирамин. Так как хлорфенирамин обладает выраженным седативным действием, его рекомендуется принимать в вечернее время [18].

Топические формы глюкокортикостероидов. Местное применение ГКС (слабых и средней силы) оказывает выраженный терапевтический эффект при лечении АД и безопасно на протяжении всей беременности [18]. Применение же сильных и очень сильных ГКС следует ограничить (особенно в III триместре) ввиду доказанного риска рождения маловесного ребенка [19, 20].

Препаратом выбора является гидрокортизон (0,5–2,5%, 2 р./день, до полного купирования симптомов). Начинать терапию рекомендуется именно с этого препарата ввиду того, что по сравнению с другими он почти не угнетает синтез эндогенных ГКС [9]. Препараты средней силы и выше следует наносить с осторожностью и только на те места, зуд которых не облегчается слабыми ГКС. Если для облегчения симптомов необходимо назначение сильных или очень сильных ГКС, следует применять максимально низкую эффективную дозу препарата [18].

Глюкокортикостероиды для приема внутрь. Препараты ГКС следует назначать пациентам с АД только при неэффективности терапии местными формами. Препаратом выбора в таких случаях является преднизолон. Применение ГКС следует по возможности избегать в I триместре беременности.

Местные формы такролимуса и пимекролимуса. Несмотря на доказанную безопасность данных препаратов, их применение во время беременности следует ограничить ввиду недостаточного количества проведенных клинических исследований.

Дупилумаб обеспечивает эффективное облегчение симптомов АД путем связывания альфа-субъединицы рецепторов к интерлейкинам ИЛ-4 и ИЛ-13. Несмотря на обнадеживающие результаты испытаний на животных, ввиду отсутствия клинических исследований данный препарат не рекомендован во время беременности.

Лечение бактериальной суперинфекции. При развитии различных бактериальных осложнений АД (чаще всего из-за инфицирования *Staphylococcus aureus*) рекомендуется назначать препараты защищенных пенициллинов. При аллергии на пенициллин препаратом выбора является эритромицин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

♦ Диагностика и лечение аллергических заболеваний должны быть начаты до наступления беременности с целью безопасного проведения кожных проб и стресс-тестов.

♦ Из рассматриваемых заболеваний наиболее частыми во время беременности являются вазомоторный ринит беременных, аллергический ринит, синусит и медикаментозный вазомоторный ринит. Лечение их следует начинать с немедикаментозных методов.

♦ Вазомоторный ринит беременных клинически проявляется заложенностью носа и слизистыми выделениями из носа. Диагноз ставится при сохранении симптомов не менее 6 нед. и при отсутствии признаков ринита другой этиологии. Для купирования симптомов достаточно проведения регулярных орошений полости носа солевыми растворами.

♦ Лечение аллергического ринита проводится ингаляционными формами кромолина натрия (2С), ГКС (2С) и блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов (цетиризин и лоратадин (2С)).

♦ Лечение АД следует начинать с мероприятий по предотвращению контакта с аллергенами, назначения эмоленов и оральных антигистаминных средств. Дополнительное лечение включает гидрокортизон в формах для местного применения (2С). ГКС средней силы и выше следует применять с осторожностью.

Литература/References

1. FDA Announcement: (Electronic resource). URL: https://www.federalregister.gov/articles/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery (access date: 23.10.2019).
2. Rabago D., Zgierska A. Saline nasal irrigation for upper respiratory conditions. *Am Fam Physician*. 2009;80:1117.
3. Garavello W., Somigliana E., Acaia B. et al. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151:137. DOI: 10.1159/000236003.
4. Ayrim A., Keskin E.A., Ozol D. et al. Influence of self-reported snoring and witnessed sleep apnea on gestational hypertension and fetal outcome in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:195. DOI: 10.1007/s00404-009-1327-2.
5. Powell H., Murphy V.E., Hensley M.J. et al. Rhinitis in pregnant women with asthma is associated with poorer asthma control and quality of life. *J Asthma*. 2015;52:1023. DOI: 10.3109/02770903.2015.1054403.
6. Bérard A., Sheehy O., Kurzinger M.L., Juhaeri J. Intranasal triamcinolone use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:97. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.021.
7. Namazy J.A., Schatz M. The safety of intranasal steroids during pregnancy: A good start. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:105. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.026.
8. Yau W.P., Mitchell A.A., Lin K.J. et al. Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. *Am J Epidemiol*. 2013;178:198. DOI: 10.1093/aje/kws427.
9. Meltzer E.O., Ratner P.H., McGraw T. Oral Phenylephrine HCl for Nasal Congestion in Seasonal Allergic Rhinitis: A Randomized, Open-label, Placebo-controlled Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:702. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.007.
10. Caverro-Carbonell C., Vinkel-Hansen A., Rabanque-Hernández M.J. et al. Fetal Exposure to Montelukast and Congenital Anomalies: A Population Based Study in Denmark. *Birth Defects Res*. 2017;109:452. DOI: 10.1002/bdra.23621.
11. Dykewicz M.S., Wallace DV., Baroody F. et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:489. DOI: 10.1016/j.anai.2017.08.012.
12. Dombrowski M.P., Schatz M. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February. 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;111:457. Reaffirmed 2019.
13. Shaikh W.A., Shaikh S.W. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy*. 2012;67:741. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02815.x.
14. Namazy J.A., Schatz M., Yang S.J., Chen W. Antibiotics for respiratory infections during pregnancy: prevalence and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1256. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.06.015.
15. Prieto-García A., Sloane D.E., Gargiulo A.R. et al. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95:1121.e9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.038.
16. Foer D., Buchheit K.M., Gargiulo A.R. et al. Progesterone Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, Management, and Proposed Renaming and Classification. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:723. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.03.003.

17. Namazy J., Cabana M.D., Scheuerle A.E. et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:407. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.025.

18. Chi C.C., Kirtschig G., Aberer W. et al. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol*. 2011;165:943. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10513.x.

19. Chi C.C., Mayon-White R.T., Wojnarowska F.T. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:884. DOI: 10.1038/jid.2010.392.

20. Chi C.C., Wang S.H., Mayon-White R., Wojnarowska F. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1274. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.5768.

Сведения об авторах:

¹Боровкова Екатерина Игоревна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID iD 0000-0001-7140-262X;

²Боровков Иван Максимович — студент 5 курса, ORCID iD 0000-0002-2017-8047;

³Королева Валерия Игоревна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID iD 0000-0003-0502-3802;

⁴Пащенко Александр Александрович — клинический ординатор.

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119146, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19/1.

³ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Контактная информация: Боровкова Екатерина Игоревна, e-mail: Katyanikitina@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 16.10.2019.

About the authors:

¹Ekaterina I. Borovkova — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0001-7140-262X;

²Ivan M. Borovkov — medical student of the 5th course, ORCID iD 0000-0002-2017-8047;

³Valeriya I. Koroleva — MD, resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0003-0502-3802;

⁴Aleksandr A. Pashchenko — MD, resident.

¹Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation.

²Sechenov University. 19/1, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119146, Russian Federation.

³National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Contact information: Ekaterina I. Borovkova, e-mail: Katyanikitina@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 16.10.2019.