

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-122-128

Непредсказуемый сценарий течения аллергических заболеваний респираторной системы у беременных

А.А. Пащенко¹, Ю.Э. Доброхотова¹, Д.С. Фомина^{2,3}, М.Г. Пащенко⁴¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия⁴ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ данных литературы, посвященной патогенезу, течению и фармакотерапии аллергических заболеваний респираторной системы на фоне беременности. Систематизированы рекомендации по диагностике и фармакотерапии аллергического ринита (АР) на фоне беременности, рассмотрена дифференциальная диагностика нарушений носового дыхания атопической и неатопической этиологии во время гестации, разработаны терапевтические подходы по ведению беременных с аллергическим фенотипом, т. е. сочетанием астмы с аллергическим ринитом и/или атопическим дерматитом. Доказана связь между неконтролируемым течением АР у беременных и риском развития дебюта бронхиальной астмы (БА). Оптимизация лечения и контроля симптомов аллергических заболеваний во время беременности в междисциплинарной практике врачей акушера-гинеколога и аллерголога-иммунолога имеет первостепенное значение для улучшения перинатальных исходов. АР на фоне беременности необходимо дифференцировать с наиболее частой формой нарушения носового дыхания у беременных — вазомоторным ринитом. Неконтролируемый вазомоторный ринит беременных тяжелого течения как отдельная нозологическая форма может ухудшать течение существующих АР и БА. Авторами приведен подход к ступенчатой терапии АР, основанный на фармакологических характеристиках и профиле безопасности лекарственных препаратов во время беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергический ринит, бронхиальная астма, беременность, вазомоторный ринит беременных, фармакотерапия, акушерские осложнения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пащенко А.А., Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С., Пащенко М.Г. Непредсказуемый сценарий течения аллергических заболеваний респираторной системы у беременных. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):122–128. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-122-128.

Uncontrolled course of respiratory allergic diseases in pregnant women

A.A. Paschenko¹, Yu.E. Dobrokhotova¹, D.S. Fomina^{2,3}, M.G. Pashchenko⁴¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation⁴P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents the analysis of literature data on the pathogenesis, course and pharmacotherapy in pregnancy during respiratory allergic diseases. The article also considers the systematized ARIA recommendations (Updated 2020) on the diagnosis and pharmacotherapy of allergic rhinitis (AR) in pregnancy, differential diagnosis concerning nasal breathing disorders of atopic and non-atopic etiology during gestation, and the developed therapeutic methods for the patient management (in particular, pregnant women) with an allergic phenotype (a combination of asthma with allergic rhinitis and/or atopic dermatitis). The association between the uncontrolled course of allergic rhinitis in pregnant women and the risk of the bronchial asthma onset has been proven. Of utmost importance, for improving perinatal outcomes is the optimization of therapy and symptom control of allergic diseases during pregnancy in the interdisciplinary practice of an obstetrician-gynecologist and allergist/immunologist. AR in pregnancy should be differentiated from the most common form of nasal breathing disorders in pregnant women — vasomotor rhinitis. Severe uncontrolled vasomotor rhinitis in pregnant women, as an individual nosological form, can worsen the existing AR and bronchial asthma course. The authors present a method for the AR step therapy based on pharmacological characteristics and safety profile of drugs in pregnancy.

KEYWORDS: allergic rhinitis, bronchial asthma, pregnancy, vasomotor rhinitis of pregnant women, pharmacotherapy, obstetric complications.

FOR CITATION: Paschenko A.A., Dobrokhotova Yu.E., Fomina D.S., Pashchenko M.G. Uncontrolled course of respiratory allergic diseases in pregnant women. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):122–128 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-122-128.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема роста распространенности атопического фенотипа среди женщин репродуктивного возраста не теряет актуальности. Отмечается увеличение числа женщин с аллергическими заболеваниями в активном репродуктивном возрасте, при наблюдении на фоне беременности встречаемость достигает 18–20%. Исследователи подчеркивают, что каждая пятая беременность реализуется на фоне атопии, и лидирующие позиции занимают аллергические заболевания, а именно аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА), с респираторными симптомами, преимущественно опосредованными IgE-зависимым воспалительным каскадом [1, 2]. Распространенность различных форм ринита достигает 30% от общего числа беременных [3, 4]. S. Kim et al. [5] обнаружили связь обострений аллергического фенотипа БА (в сочетании с АР и/или атопическим дерматитом) и оперативных родоразрешений путем операции кесарева сечения (КС) — 27,1% таких случаев по сравнению с 18,9% случаев КС у беременных без БА ($p < 0,001$). Прогнозировать тяжесть течения АР, риски реализации дебюта БА на фоне АР на стадии прегравидарной подготовки невозможно ввиду непредсказуемости клинического сценария. Отсутствие настроженности в отношении данной проблемы может сформировать определенные риски потери контроля над заболеванием и развития обострений во время беременности.

Распространенность подтвержденного АР, в том числе у женщин репродуктивного возраста, в Европе варьирует от 17% до 28,5%, в США — от 18% до 30% [1, 2]. В Российской Федерации АР страдают 18–38% населения [6]. Наиболее часто встречающейся патофизиологической формой АР у беременных является IgE-зависимый атопический вариант с доказанной сенсibilизацией к неинфекционным аэроаллергенам. Значимость распространения АР в общей популяции, и при беременности в частности, недооценена. Дифференциальная диагностика и правильная стратегия лечения с профилактикой осложнений затруднения носового дыхания у беременных играют важную роль в междисциплинарной практике врачей аллергологов и акушеров-гинекологов.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ КАК ПРЕДВЕСТНИК БА

Принимая во внимание концепцию современной медицины с нацеленностью на персонализированный подход к пациенту, необходимо придерживаться актуальных принципов фенотипирования в аллергологии и иммунологии, что обеспечит разработку индивидуальных лечебных схем аллергических заболеваний респираторного тракта, в том числе во время беременности. Международная стратегия изучения астмы [7] предполагает фенотипирование астмы с дифференциацией типа воспаления, диагностику и рациональный подбор медикаментозной терапии. Среди фенотипических форм БА аллергический фенотип наиболее распространен, он чаще всего диагностируется в молодом возрасте, имеет строгую взаимосвязь с другими аллергическими заболеваниями со схожим патогенетическим механизмом, прежде всего АР и атопическим дерматитом. Кроме того, аллергическая БА — это наиболее распространенный фенотип астмы у женщин активного репродуктивного возраста [8].

Неконтролируемое течение АР у беременных является риском развития дебюта БА. По эпидемиологическим данным, каждый третий пациент имеет риск расширения спектра фенотип-связанных заболеваний до развития дебюта БА («атопический марш»). Риски дебюта БА увеличиваются в когорте пациенток с медикаментозно-неконтролируемым аллергическим риноконъюнктивитом. Доказанный феномен гиперреактивности бронхов у пациентов с АР — «молчаливое воспаление» — морфологически представлен субклиническим воспалением слизистой бронхиального дерева и реализует риски дебюта БА при воздействии экзогенных и эндогенных триггеров. Патофизиологические гормональные перестройки у женщин во время беременности могут стать дополнительными рисками осложнений. Изменения гормонального и иммунологического статуса во время беременности тесно взаимосвязаны и опосредованно могут влиять на спектр воспалительных процессов, некоторые из них выступают дополнительными триггерами и увеличивают риск развития бронхообструктивного синдрома. Эстрогены в повышенных концентрациях могут активировать тучные клетки с высвобождением гистамина, вызывая гиперемию и отек с гиперсекрецией слизистой оболочки верхних отделов дыхательного тракта аллергической этиологии АР недооценен по значимости и рискам нежелательных последствий.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АР НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Сценарий течения АР во время беременности в целом похож на варианты течения БА, что подтверждает теорию общего аллергического фенотипа с единым паттерном воспаления, реализуемого на слизистых оболочках. Беременность является фактором риска и ухудшает течение АР в 30% наблюдений, кроме того, беременность на фоне АР несет дополнительный риск ухудшения течения или дебюта БА [8, 9].

Критерием постановки диагноза АР являются ежедневные симптомы, возникающие в течение часа при контакте с аллергеном [10, 11]:

- ♦ обильная ринорея;
- ♦ затруднение носового дыхания;
- ♦ зуд в полости носа;
- ♦ сопутствующие симптомы аллергического риноконъюнктивита, проявляющиеся одновременно, — интенсивный зуд конъюнктивы обоих глаз с обильным водянистым отделяемым, гиперемия и отечность век.

Возникновение симптомов АР может быть связано с началом периода пыления основных причинно-значимых аллергенов в конкретной географической полосе, т.е. проявлением сезонного АР (устаревшие названия — «поллиноз» или «сенная лихорадка») или диагностироваться круглогодично, например при наличии сенсibilизации к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) или к эпителию и перхоти домашних животных с развитием аллерген-индуцированного воспаления слизистой носовой полости.

Лабораторная диагностика АР основывается на проведении кожных скарификационных тестов с оценкой реакции гиперчувствительности немедленного типа (появления кожных папул) в ответ на нанесение на кожу основных аллергенов.

Любые кожные пробы с аллергенами запрещены во время беременности из-за риска гиперергических реакций и псевдоположительных результатов, поэтому применяется диагностика *in vitro*, что позволяет получить информацию об актуальном спектре сенсибилизации в дополнение к анамнестическим данным и разработать индивидуальный план элиминационных мероприятий, минимизируя контакт с причинно-значимым аллергеном. Кроме того, тестирование *in vitro* не имеет ограничений и не теряет своей информативности при проведении в период обострения заболевания. Серологические тесты (иммуноанализы) на аллерген-специфический IgE, например ИммуноКАП, имеют большую чувствительность и специфичность по сравнению со скарификационными кожными пробами.

Результаты исследования общего уровня IgE в сыворотке крови (повышен только в 30–40% случаев) и количества эозинофилов в периферической крови можно использовать как дополнительные суррогатные маркеры при фенотипировании заболевания.

Стоит отметить, что у пациенток с персистирующим АР в комплексное обследование надо включить оценку состояния нижнего респираторного тракта с помощью рутинных инструментальных методов, в том числе исследование функции внешнего дыхания.

Аллергический ринит сопровождается эозинофильным типом воспаления, однако эозинофилия слизистой носовой полости может наблюдаться также и при других состояниях, включая:

- ♦ БА без симптомов ринита;
- ♦ полипоз носовой полости в сочетании с аспириновой астмой или изолированный аспирин-индуцированный полипоз;
- ♦ неаллергический ринит с синдромом эозинофилии, проявляющийся склонностью к быстрому росту полипов в носовой полости при отрицательном аллергическом анамнезе и отсутствии сенсибилизации к аспирину.

Основным критерием определения характера и тяжести течения АР являются кратность и степень тяжести проявления основных симптомов по классификации Международной программы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, Updated 2020), которая была учреждена рабочей группой ВОЗ в 1999 г. [10]. Согласно данной классификации выделяют интермиттирующий АР, симптомы которого присутствуют менее 4 дней в неделю или менее 4 нед. в году, и персистирующий АР, симптомы которого присутствуют более 4 дней в неделю или более 4 нед. в году. Течение АР может быть легким или тяжелым. При легком течении АР симптомы выражены незначительно, сон, дневная активность и работоспособность не нарушены. При АР среднего или тяжелого течения симптомы вызывают дискомфорт и стресс, отмечают нарушения сна, дневной активности, работоспособности.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АР С ОСНОВНЫМИ ФОРМАМИ ЗАТРУДНЕНИЯ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

При беременности спектр состояний для проведения дифференциального диагноза воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей дополняется вазомоторным ринитом беременных [12, 13]. Вазомоторный ринит беременных впервые был описан в 1898 г. и до сих

пор сохраняет свои лидирующие позиции как причина нарушения носового дыхания в период гестации [14]. В алгоритме дифференциального поиска данная нозологическая форма является фактически диагнозом исключения среди бактериальных, вирусных или аллергических факторов, этиологически обуславливающих воспаление слизистой оболочки носовой полости. Утяжеление течения вазомоторного ринита беременных наблюдается начиная со II триместра беременности, и одним из объяснений этого может служить уникальное и присущее только периоду гестации изменение гормонального баланса в эндокринной системе [15]. Резкое увеличение концентрации прогестерона в начале нормально протекающей беременности подавляет дегрануляцию тучных клеток и опосредованно снижает концентрацию гистамина. Плацента, в свою очередь, выполняя функцию эндокринного органа, в течение I триместра способна секретировать диаминооксидазы (гистаминазы), в результате снижается концентрация сывороточного гистамина, что объясняет редкое возникновение данной нозологической формы ринита у беременных до II триместра. Предполагают, что эстрогенные гормоны, ингибируя ацетилхолинэстеразу, повышают в крови уровень ацетилхолина, воздействие которого в итоге и проявляется дилатацией сосудов и переполнением кавернозной ткани носовых раковин, отеком и гиперсекрецией слизистой оболочки носа.

Кроме того, существует гипотеза, что эстрадиол и прогестерон могут увеличивать экспрессию гистаминовых рецепторов в клетках эпителия полости носа, хотя имеется мало конкретных доказательств, подтверждающих это в фундаментальных исследованиях. Данные патогенетические механизмы могут способствовать поддержанию высокого уровня назальной гиперреактивности и, как следствие, объяснить быстрое развитие тахифилаксии при нерациональном использовании деконгестантов у беременных с вазомоторным ринитом [14].

Схожий механизм воздействия нарушенного гормонального баланса, проявляющегося повышенной экспрессией β_2 -адренорецепторов клеточной мембраны клеток и активацией дегрануляции тучных клеток с высвобождением ряда медиаторов, может стать фактором потери контроля БА, сочетающейся с сезонным или круглогодичным АР.

Правильный дифференциально-диагностический поиск крайне важен для последующего назначения рациональной схемы противовоспалительной терапии. Необходимо достоверно дифференцировать этиологические и патогенетические различия между двумя формами нарушения носового дыхания. Прежде всего, надо иметь в виду, что в случае АР гормональный дисбаланс во время беременности выступает лишь в роли дополнительного триггера и встраивается в привычную схему IgE-зависимого иммунного ответа с инициацией привычными аллергенами, к которым задолго до этого выработана сенсибилизация иммунной системы, тогда как гормональные перестройки во время беременности с изменением биофизического профиля тканей и слизистой носовой полости являются главным этиологическим фактором развития вазомоторного ринита беременных [15].

Факторы риска возникновения ринита беременных еще до конца не известны. В систематических обзорах не выявлено большей частоты встречаемости БА и АР у пациенток с вазомоторным ринитом [16].

Диагноз «вазомоторный ринит беременных» рассматривается в современном акушерстве как диагноз исключения и ставится при персистенции симптомов затруднения носового дыхания у беременной более 6 нед. и полном исчезновении их в послеродовом периоде. Важным критерием является отсутствие другой этиологической причины воспаления слизистой носа, например сенсibilизации к аллергену с последующей иммунной реакцией немедленного типа.

Основной симптом вазомоторного ринита — заложенность носа может привести к появлению тревоги и стресса, снижению качества сна и питания. Неконтролируемый ринит может быть причиной ночного апноэ, что увеличивает риск гестационной гипертензии, преэклампсии и задержки внутриутробного роста плода [16]. Однако следует отметить, что далеко не все исследования выявили строгую связь неконтролируемого ринита с рисками возникновения больших акушерских синдромов [17]. Хотя вазомоторный ринит косвенно ухудшает течение беременности как значимый этиологический фактор нарушения сна и психологического дискомфорта у беременной, но он абсолютно точно не влияет на исход беременности [12–14]. Неконтролируемый вазомоторный ринит беременных может ухудшить течение БА и круглогодичного или сезонного АР, диагностированных до беременности, и стать фактором риска развития инфекционного риносинусита [18].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ОСНОВНЫХ ФОРМ НАРУШЕНИЯ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Современная медикаментозная терапия АР у беременных соответствует принципам, указанным ARIA [10] и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA).

Цели терапии АР во время беременности:

- ♦ достижение ремиссии АР и улучшение качества течения беременности;
 - ♦ исключение риска возникновения дебюта БА или ухудшения течения сопутствующей астмы.
- Ведение пациенток прежде всего предусматривает соблюдение следующих общих принципов:
- ♦ элиминация причинно-значимых аллергенов, соблюдение гипоаллергенной диеты по А.Д. Адо с исключением продуктов, ассоциированных с возникновением перекрестной аллергической реакции;
 - ♦ выполнение мероприятий по соблюдению гигиены быта: регулярной влажной уборки, устранения ковровых покрытий, черной плесени и аллергенов домашней пыли;
 - ♦ поддержание относительной влажности воздуха на уровне 45–60% в жилых помещениях;
 - ♦ гигиеническое орошение носовой полости солевыми растворами.

Адаптированная медикаментозная терапия АР на фоне беременности в соответствии с наиболее актуальной версией ARIA, учитывая данные профиля безопасности лекарственных препаратов в период гестации, предусматривает последовательное (ступенчатое) использование нескольких групп препаратов [10, 19–23].

I ступень: интраназальные препараты кромолина натрия.

При использовании более 6 р/сут перейти на II ступень.

В период начала пыления основных аллергенов или минимального ухудшения контроля симптомов предусмотрен превентивный переход на следующую ступень базисной терапии АР.

II ступень

Сезонный ринит: один из вариантов монотерапии: интраназальные глюкокортикостероиды (инГКС); пероральный антигистаминный препарат (АГП) II поколения (преимущественно цетиризин или лоратадин).

Круглогодичный ринит: предпочтительна монотерапия инГКС. Альтернативная терапия: монотерапия пероральным АГП II поколения (преимущественно цетиризин или лоратадин).

III ступень

Сезонный ринит: при выраженных симптомах риноконъюнктивита или недостаточном контроле симптомов АР при монотерапии инГКС или пероральным АГП II поколения перейти на комбинированную терапию: инГКС + пероральный АГП II поколения (преимущественно цетиризин или лоратадин). Альтернативная терапия: антилейкотриеновые препараты в комбинации с инГКС или пероральными АГП II поколения при сезонном АР, а также при АР и сопутствующей аспириновой БА или астме, ассоциированной с физической нагрузкой.

Круглогодичный ринит: в случае недостаточного контроля симптомов АР при монотерапии инГКС перейти на комбинированную терапию: инГКС + пероральный АГП II поколения (преимущественно цетиризин или лоратадин).

К препаратам «скорой помощи» при АР, которые могут применяться на всех ступенях терапии, относятся:

- интраназальные деконгестанты — основные принципы фармакотерапии основываются на краткосрочном (до 3–4 дней) симптоматическом применении препаратов оксиметазолина в максимально низких дозировках, исключая риск трансплацентарной передачи лекарственного вещества и влияния на процессы роста плода, а также развития медикаментозного ринита у беременных;
- системные ГКС — для купирования обострения (введение системных ГКС при недостаточном контроле симптомов, в частности у пациенток с аллергическим фенотипом астмы с ухудшением течения астмы и сопутствующего ринита на фоне беременности, например в период пыления основных причинно-значимых аллергенов).

Особого внимания заслуживает проблема аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при беременности. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по проведению аллерген-специфической иммунотерапии, утвержденным Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) в 2013 г., не рекомендуется проведение АСИТ во время беременности. Отдельно подчеркивается, что если беременность развилась во время лечения, то проведение АСИТ следует прекратить. Однако исследования потенциальных тератогенных и эмбриотоксических свойств лечебных аллергенов у животных не выявили летальных исходов либо токсического или тератогенного действия на плод, а также изменения активности миометрия и рождения плода с выраженными аномалиями развития. Возможные риски развития системных реакций во время терапии АСИТ и, как следствие, прерывание беременно-

сти ограничивают применение этого вида патогенетического лечения АР во время беременности.

Зарубежные клинические рекомендации все же допускают продолжение проведения АСИТ поддерживающими дозами аллергенов, постепенно уменьшая дозировку вводимых аллергенов до полной отмены (максимально снижая риск возникновения системных реакций во время беременности), если до наступления беременности терапия АСИТ приводила к выраженному контролю симптомов АР и использовалась как базисный вид терапии и если в анамнезе у беременной отсутствуют эпизоды системных аллергических реакций.

Рекомендации по применению ряда лекарственных средств были пересмотрены в последние годы, в частности, рациональные принципы фармакотерапии атопических заболеваний во взрослом возрасте практически исключают интраназальное применение кромолина натрия. Кромоны обладают крайне низкой фармакологической эффективностью в сравнении с другими препаратами, используемыми в лечении аллергических заболеваний. Фармакотерапия кромонами ассоциирована с увеличением кратности приема и постоянным подбором дозировки, низкой эффективностью купирования симптомов ринита. Однако минимальные показатели абсорбции действующего вещества в системный кровоток беременной при нанесении на слизистые оболочки и результаты систематического обзора нескольких статей, посвященных применению кромонов начиная с I триместра, характеризуют общий профиль безопасности этой группы препаратов как соответствующий категории действия на плод по FDA — В и не позволяют авторам статьи полностью исключить эту группу из базисной терапии АР [21].

Минимальное ухудшение состояния и контроля симптомов, увеличение кратности и дозировки интраназальных кромонов более 6 р/сут при однократной инсуффляции в каждый носовой ход, появление известных триггеров и аллергенов, ассоциированных с ухудшением течения ринита и риском ухудшения сопутствующей астмы (например, начало периода пыления основных аллергенов), должно превентивно рассматриваться как переход на следующую ступень (step up) в схемах базисной терапии АР, особенно на фоне беременности, учитывая допустимый профиль безопасности инГКС и пероральных АГП II поколения [24, 25].

Характеристика профиля безопасности применения инГКС основывается на данных терапии БА ингаляционными формами ГКС во время беременности. Согласно основным положениям GINA Updated 2020 в отношении терапии астмы беременных, рассмотренных в главе № 3 (Фармакотерапия БА в особых популяциях или в особых условиях, включая лечение беременных), терапия ингаляционными формами ГКС не сопровождается увеличением частоты развития аномалий и задержки роста плода [23, 26].

По данным мировой литературы, низкие дозы пероральных форм триамценолона увеличивают риск развития пороков дыхательной системы, однако в РФ триамценолон представлен в основном в виде топических форм и применяется в терапии атопического дерматита. Применение основных форм инГКС (мометазона и флутиказона фууроата, бекламетазона, будесонида) полностью безопасно во время I триместра беременности [26–28].

Интраназальные формы флутиказона фууроата имеют преимущество среди других форм инГКС. Интраназальные лекарственные формы с действующим веществом

флутиказона фууроат дополнительно продемонстрировали высокую эффективность в устранении симптомов реактивного (атопического) воспаления слизистой оболочки глаз по сравнению с плацебо в крупных исследованиях с адекватным дизайном и могут использоваться в терапии риноконъюнктивита у беременных. Терапия флутиказона фууроатом аллергического риноконъюнктивита, особенно тяжелого, персистирующего течения, представляется очень перспективной, учитывая недопустимость во время беременности и лактации введения антигистаминных капель в конъюнктивальный мешок [28].

В терапии АР широко применяются капли и интраназальные формы блокаторов гистаминовых H_1 -рецепторов (зарегистрированный на территории РФ лекарственный препарат азеластин), однако их использование запрещено во время беременности и в период лактации (категория действия на плод по FDA — С). Имеются сообщения о продолжающихся успешных исследованиях безопасности применения препаратов этой группы у лабораторных животных [29, 30].

Длительное и ситуационное использование пероральных форм АГП во время беременности ограничено препаратами II поколения. АГП I поколения характеризуются седативными и антихолинергическими эффектами, также их существенными недостатками являются короткий период полувыведения, сонливость, головокружение, нарушение координации. Применение АГП I поколения в терапии АР патогенетически нецелесообразно, учитывая М-холинолитический эффект с развитием сухости слизистых оболочек и ухудшением клиренса мокроты. Усиление вязкости мокроты с обструкцией бронхов исключает использование этой группы препаратов в том числе и у больных БА. АГП II поколения (лекарственные препараты цетиризин, левоцетиризин, лоратадин) имеют допустимый профиль безопасности во время беременности (категория действия на плод по FDA — В).

Более частое использование цетиризина для курсовой (не более 5–7 дней) и ситуационной терапии АР на фоне беременности обусловлено его фармакокинетическими преимуществами. Цетиризин характеризуется самой высокой аффинностью к H_1 -рецепторам, что обеспечивает отсутствие антисеротонинового и антидопаминового действия даже при высоких концентрациях препарата, а седативный эффект полностью исключен при использовании терапевтических доз; кроме того, наименьшее сродство с М-холинорецепторами определяет отсутствие неблагоприятного холинолитического действия [31, 32].

В актуальных рекомендациях ARIA отдельно подчеркивается, что практические рекомендации рабочей группы Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology), Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology) и Объединенного совета по аллергии, астме и иммунологии (Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology) не дают четких указаний по выбору терапии, тем не менее комбинация пероральных АГП и инГКС рассматривается в качестве рационального и наиболее приемлемого варианта терапии АР [10, 32].

Рациональная терапия вазомоторного ринита беременных направлена не только на ослабление симптомов заложенности носа и улучшение качества текущей беременности, но и на профилактику ухуд-

шения течения АР, БА или возникновения инфекционного риносинусита с возможной медикаментозной терапией пероральными системными ГКС и антибиотиками во время беременности.

Основной вид терапии вазомоторного ринита беременных — немедикаментозные методы воздействия на отек и неаллергическое воспаление слизистой оболочки носовой полости. Ослабление симптомов и улучшение качества течения беременности на фоне гормон-ассоциированного ринита можно достичь орошением носовой полости различными респираторными устройствами, содержащими солевой раствор, при использовании не менее 200 мл в каждую ноздрю и регулярными физическими упражнениями, направленными на физиологическую вазоконстрикцию сосудов и профилактику переполнения кавернозной ткани носовой полости. В качестве дополнительной немедикаментозной терапии рекомендуется сон с приподнятым головным концом кровати от 30 до 45 градусов и использование механических наружных носовых расширителей [33–35].

Нерациональная медикаментозная терапия вазомоторного ринита беременных лекарственными препаратами, содержащими инГКС, не имеет патогенетической точки приложения. В рандомизированном исследовании с участием 53 беременных терапия местными лекарственными препаратами, содержащими инГКС, не показала свою эффективность [13]. В научных публикациях встречаются крайне редкие сообщения об использовании назального спрея ипратропия бромидом (0,03%), нелегализованного на территории РФ. При крайне тяжелом течении ринита беременных допустимо краткосрочное назначение группы интраназальных антиконгестантов (зарегистрированный на территории РФ оксиметазолин) в целях облегчения тяжелой заложенности носа во время беременности. Данную группу лекарственных препаратов нельзя применять более 3 дней подряд из-за риска развития медикаментозного ринита, кроме того, имеются данные о трансплацентарном воздействии и влиянии оксиметазолина на процессы роста плода при длительном применении высокой дозировки препарата [36, 37]. Применение антиконгестантов из группы ксилометазолина недопустимо во время беременности, согласно классификации FDA препарат относится к категории безопасности С.

В РФ не зарегистрированы интраназальные препараты, содержащие псевдоэфедрин или комбинацию псевдоэфедрина и интраназального антигистаминного препарата. Перорального приема псевдоэфедринсодержащих лекарственных препаратов следует избегать в I триместре из-за риска развития гастрошизиса у плода, ограничен его прием у беременных с хронической или гестационной артериальной гипертензией, высокими рисками развития преэклампсии, выявленными по данным биохимического скрининга I триместра [8, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение частоты аллергических заболеваний в мире и все большую тенденцию к развитию атопии среди женщин репродуктивного возраста необходимо учитывать в дальнейших исследованиях, направленных на оптимизацию ведения беременных с аллергическим фенотипом, т. е. сочетанием астмы с АР и/или атопическим дерматитом. Принципы медикаментозной терапии

АР на фоне беременности основываются на отчетах рабочей группы ARIA, включают в себя ступенчатый подход к терапии с целью профилактики дебюта астмы или снижения риска ухудшенного течения сопутствующей астмы. Целесообразна схема наиболее рационального подхода к ступенчатой терапии АР, основанного на фармакологических характеристиках и профиле безопасности применения лекарственных препаратов во время беременности. АР на фоне беременности необходимо дифференцировать с наиболее частой формой нарушения носового дыхания у беременных — вазомоторным ринитом. Неконтролируемый вазомоторный ринит беременных тяжелого течения как отдельная нозологическая форма может ухудшать течение существующих АР и БА.

Литература / References

- Bousquet J., Schunemann H.J., Samolinski B. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1049–1062. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.
- Pali-Schöll I., Namazy J., Jensen-Jarolim E. Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):10. DOI: 10.1186/s40413-017-0141-8.
- Gani F., Braida A., Lombardi C. et al. Rhinitis in pregnancy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2003;35(8):306–313.
- Ellegård E.K. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med.* 2003;2(6):469–475. DOI: 10.1007/BF03256674.
- Kim S., Kim J., Park S.Y. et al. Effect of pregnancy in asthma on health care use and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1215–23.e1–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.043.
- Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хайтова и Н.И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа; 2014. [Allergology. Federal Clinical Guidelines. Ed. R.M. Khaitova and N.I. Ilyina. M.: Farmarus Print Media; 2014 (in Russ.).]
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA Updated 2020. (Electronic resource.) URL: <https://ginasthma.org/gina-reports> (access date: 04.03.2022).
- 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.
- Simons F.E., Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2012;130(3):597–606. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.035.
- Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70–80. e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.
- Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5 Suppl):S147–334. DOI: 10.1067/mai.2001.118891.
- Schatz M., Zeiger R.S. Diagnosis and management of rhinitis during pregnancy. *Allergy Proc.* 1988;9(5):545–554. DOI: 10.2500/108854188778965627.
- Ellegård E., Hellgren M., Torén K., Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;49(2):98–101. DOI: 10.1159/000010223.
- Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных. *Российский аллергологический журнал.* 2006;1:12–18. [Lopatin A.S. Diagnosis and treatment of rhinitis and rhinosinusitis in pregnant women. *Russian Journal of Allergy.* 2006;1:12–18 (in Russ.).]
- Ellegård E., Karlsson G. IgE-mediated reactions and hyperreactivity in pregnancy rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(10):1121–1125. DOI: 10.1001/archotol.125.10.1121.
- Franklin K.A., Holmgren P.A., Jönsson F. et al. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest.* 2000;117(1):137–141. DOI: 10.1378/chest.117.1.137.
- 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(2):195–199. DOI: 10.1007/s00404-009-1327-2.
- Schatz M., Zeiger R.S., Falkoff R. et al. Asthma and allergic diseases during pregnancy. In: Adkinson N.F., Bochner B.S., Busse W.W. et al., eds. *Middleton's allergy: Principles and practice*, 7th ed. Mosby, St. Louis; 2009.
- Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1 Suppl):S1–55. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.

20. Ненашева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. Эффективная фармакотерапия. 2015;1(29):14–22. [Nenasheva N.M. Achieving control of allergic rhinitis with the help of stepwise therapy. Effective pharmacotherapy. 2015;1(29):14–22 (in Russ.).]
21. Lim A., Stewart K., König K., George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7–8):931–945. DOI: 10.1345/aph.1P764.
22. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2 Suppl):S1–84. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
23. 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.
24. The Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma was developed by an expert panel commissioned by the National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Coordinating Committee (CC), coordinated by the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the National Institutes of Health. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/> (access date: 04.03.2022).
25. Bachert C. A Review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2009;31(5):921–944. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.05.017.
26. Somoskövi Á., Bártfai Z., Tamási L. et al. Population-based case-control study of allergic rhinitis during pregnancy for birth outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;131(1):21–27. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.11.035.
27. 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.
28. Keith P.K., Scadding G.K. Are intranasal corticosteroids all equally consistent in managing ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis? *Curr Med Res Opin.* 2009;25(8):2021–2041. DOI: 10.1185/03007990903094106.
29. Leurs R., Church M.K., Tagliabue M. H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(4):489–498. DOI: 10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x.
30. Gillard M., Christophe B., Wels B. et al. H₁ antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res.* 2003;5(Suppl 1):S49–50. DOI: 10.1007/s000110300050.
31. Gillard M., Benedetti M.S., Chatelain P., Baltes E. Histamine H₁ receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H₁-antihistamines. *Inflamm Res.* 2005;54(9):367–369. DOI: 10.1007/s00011-005-1368-3.
32. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
33. Eccles R. Nasal airflow in health and disease. *Acta Otolaryngol.* 2000;120(5):580–595. DOI: 10.1080/000164800750000388.
34. Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope.* 2000;110(7):1189–1193. DOI: 10.1097/00005537-200007000-00023.
35. Rabago D., Zgierska A. Saline nasal irrigation for upper respiratory conditions. *Am Fam Physician.* 2009;80(10):1117–1119.
36. 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.
37. Rayburn W.F., Anderson J.C., Smith C.V. et al. Uterine and fetal Doppler flow changes from a single dose of a long-acting intranasal decongestant. *Obstet Gynecol.* 1990;76(2):180–182.
38. Heinonen O.P., Sloan D., Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group Inc., Littleton: Massachusetts; 1977.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пашченко Александр Александрович — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0202-2740.

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Фомина Дарья Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119992, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии при ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-5083-6637.

Пашченко Марина Георгиевна — врач аллерголог-иммунолог, заведующая аллергологическим кабинетом Медицинского центра пренатальных и неотложных состояний ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Большая Оленья, д. 8А; ORCID iD 0000-0003-1303-5686.

Контактная информация: Пашченко Александр Александрович, e-mail: al.paschenko2018@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.02.2022.

Поступила после рецензирования 17.03.2022.

Принята в печать 11.04.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander A. Pashchenko — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0202-2740.

Yulia E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Daria S. Fomina — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 bldn. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119992, Russian Federation; Head of the Moscow City Scientific and Practical Center of Allergology and Immunology at the City Clinical Hospital No. 52; 3 Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5083-6637.

Marina G. Paschenko — allergist-immunologist, Head of the allergological office of the Medical Center for Prenatal and Emergency Conditions at the P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital; 8A Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-5686.

Contact information: Alexander A. Pashchenko, e-mail: al.paschenko2018@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 17.02.2022.

Revised 17.03.2022.

Accepted 11.04.2022.