

## Особливості перебігу та лікування бронхіальної астми у вагітних



Бронхіальна астма (БА) зустрічається у 3-12% вагітних [8, 16, 32] і являє собою складну проблему для терапевтів та акушерів [27]. Pub med database містить 1346 опублікованих за останні 30 років праць, присвячених питанням асоціації БА та вагітності, що свідчить про актуальність даної проблеми.

Перебіг БА у вагітних пов'язаний зі змінами гормонального фону, імунної системи, а також функції органів дихання. Це захворювання у вагітних важко розпізнати, оскільки порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД) відносять до змін, обумовлених вагітністю. Водночас у вагітних з БА можливий розвиток тяжких загострень захворювання, що створює загрозу для

життя матері та плода, сприяє розвитку акушерських ускладнень (гестозу, передчасних пологів, гіпоксії плода, внутрішньоутробної затримки розвитку плода) [11]. Найбільший ризик для плода становить гіпоксія внаслідок неконтрольованого перебігу БА, яка може перешкодити його розвитку, порушити нормальну закладку органів. При цьому прогноз для дітей, народжених матерями із контрольованою БА, порівнянний із прогнозом у дітей здорових матерів. Це зумовлює необхідність адекватного лікування БА з метою уникнення її симптомів, особливо загострень. Критерії контрольованої БА у вагітних такі ж самі, як і в загальній популяції [20].

Фізіологічні зміни, що виникають в організмі вагітної, можуть різним чином впливати на перебіг БА: близько третини хворих під час вагітності відзначають поліпшення стану, ще третина – погіршення, а у решти перебіг не змінюється [22, 33]. Найчастіше загострення БА виникає у II та III триместрах вагітності із піком на шостому місяці [3, 5, 22]. У вагітних установлено зростання запальної відповіді на інгаляцію токсичних аерополітантів [17], що обумовлено підвищенням рівня протеїну-I, асоційованого із запаленням, і який є його маркером при вагітності [12, 24]. Підвищення рівня прогестерону під час вагітності спричинює релаксацію гладеньких м'язів сфінктера стравоходу, що посилює прояви гастроєзофагеального рефлюксу і відповідно – симптоми БА [19, 22, 31].

До груп ризику щодо погіршення перебігу БА на фоні вагітності належать пацієнтки з тяжким перебігом БА; хворі, які відмовляються від фармакотерапії або самостійно знижують дозу базисних препаратів; жінки, які переносять часті вірусні інфекції під час вагітності; хворі на atopічну БА з алергією на пилок рослин, сезон цвітіння яких припадає на період вагітності [22].

Поліпшення перебігу БА відбувається практично в усіх жінок протягом 37-40 тиж гестації, що пов'язано зі збільшенням рівня вільного кортизолу [22, 25, 31], хоріонічного гонадотропіну і циклічного аденозинмонофосфату, здатних пригнічувати дію гістаміну [40]. Перебіг atopічної БА поліпшується завдяки підвищенню концентрації  $\alpha$ -фетопротеїну, якому властивий імуносупресивний ефект. У той же час аспіринова БА загострюється за рахунок його антициклооксигеназної дії та підвищення рівня простагландину (ПГ) E<sub>2</sub>, який є стимулятором бронхіальної обструкції [4, 40]. Крім того, майже у 35% жінок БА під час вагітності може ускладнюватися поєднанням симптомів риніту або синуситу [28].

Фізіологічні зміни ФЗД під час вагітності також впливають на перебіг БА. Прояви задишки спостерігаються у 60-70% здорових вагітних, причому в більшості випадків у I-II триместрі, що зумовлено підвищенням рівня циркулюючого материнського прогестерону

й відповідним підвищенням хвилинної вентиляції легенів [40]. Задишка на пізніх строках вагітності зумовлена гіпервентиляцією і рестрикцією легенів внаслідок збільшення об'єму матки, що приводить до підвищення на 30-40% дихального об'єму і на 40-50% максимальної вентиляції легенів та до зростання альвеолярної вентиляції на 60-70%. Показники прохідності бронхів – об'єм форсованого видиху за одну секунду (ОФВ<sub>1</sub>) і пікова швидкість видиху (ПШВ) – при вагітності не змінюються, і їхній рівень залишається важливим індикатором прохідності бронхів у жінок, хворих на БА [2, 15]. Отже, певні зміни ФЗД можуть бути як фізіологічними, характерними для здорових вагітних, так і патологічними, зумовленими бронхоспазмом. З огляду на це необхідно чітко диференціювати синдром задишки, що супроводжує вагітність, і задишки як основного прояву БА.

Більшість досліджень свідчать про вірогідне збільшення частоти передчасних пологів і невиношування вагітності у групі жінок, хворих на БА. Механізм розвитку передчасних пологів частково пояснюється теорією, відповідно до якої пацієнткам із гіперреактивністю бронхіальних м'язів, як правило, характерна супутня гіперреактивність м'язів матки [40]. Незважаючи на широке використання β<sub>2</sub>-агоністів при лікуванні, як невиношування вагітності, так і БА, відсоток передчасних пологів у жінок, що страждають на БА, дотепер залишається досить високим. Це пов'язано насамперед не з фактом наявності БА, а з неналежним її контролем [11, 16, 30]. Саме тому питання адекватного ведення вагітної з БА є досить актуальним, оскільки стосується найбільш відповідального періоду життя дитини, коли відбувається формування всіх її життєвих функцій і формуються фактори ризику розвитку атопії.

#### **Основні рекомендації щодо лікування БА у вагітних [35]:**

- контроль симптомів захворювання;
- збереження фізичної активності;
- підтримка нормальної або близької до неї функції легенів;
- профілактика загострень БА;
- попередження несприятливого впливу на плід препаратів, що застосовуються для лікування БА;
- підготовка та правильне проведення пологів або кесарева розтину.

Програма ведення вагітних із БА включає навчання хворих; виявлення й усунення чинників, що спричиняють загострення захворювання; моніторинг функції легенів у матері і розвитку плода; базисну фармакотерапію БА; лікування загострень БА; підготовку та ведення пологів [3, 5, 25, 38, 40].

Тригерами нападів ядухи при БА у вагітних найчастіше можуть бути гострі інфекційні захворювання, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, куріння, невірна корекція базисного лікування, інгаляційні алергени побутових приміщень.

Обов'язковою умовою успішної терапії атопічної БА є елімінація алергенів. Шкірні скарифікаційні тести під час вагітності не проводяться, оскільки можливий ризик розвитку системних реакцій. Для профілактики тяжких загострень БА та зниження при палінні (навіть при пасивному) доставки кисню до плода необхідно категорично відмовитися від цієї звички [40].

Для профілактики інфекційних загострень, зокрема на фоні грипу, імунізація протигрипозною вакциною рекомендується після 3 міс вагітності. При необхідності вибору антибіотика слід пам'ятати, що вагітним протипоказані сульфаніламід, тетрацикліни, аміноглікозиди і фторхінолони. Препаратами вибору при лікуванні бактеріальних інфекцій у вагітних є цефалоспорины (цефаклор, цефуроксиму аксетил), макроліди (азитроміцин), а також захищені амінопеніциліни [1, 5].

Можливість підвищення ризику гастроєзофагеального рефлюксу при вагітності вимагає уважного обстеження пацієнток і призначення адекватної терапії та обов'язкового дотримання дієти з виключенням продуктів, що провокують печію.

Моніторинг ФЗД у вагітних слід проводити з урахуванням того, що ОФВ<sub>1</sub> і ПШВ є

індикаторами прохідності бронхів і упродовж вагітності не змінюються. Для самоконтролю при БА необхідно використовувати пікфлоуметр для реєстрації показників двічі на день (зранку і ввечері), до застосування бронхолітиків, а також при появі симптомів. Отримані результати записують у вигляді графіка, оскільки це дає більше інформації. При цьому важливими є не тільки конкретні значення показників ОФВ<sub>1</sub> і ПШВ, але й форма графіка. Одним із насторожуючих симптомів є низькі показники, які періодично реєструються у ранкові години, – це ознака неповного контролю БА та ранній симптом загострення [35].

Для моніторингу розвитку плода рекомендується раннє ультразвукове дослідження. Крім цього, контроль за станом плода проводиться під час загострення БА та пологів.

Постійний моніторинг необхідний при неконтрольованому і тяжкому перебігу БА, а також у випадках, коли стан плода викликає занепокоєння. Основними механізмами потенційного впливу БА на частоту народження дітей з низькою масою тіла є гіпоксія, викликана неконтрольованою БА, а також тривале використання системних кортикостероїдів. До того ж, дослідженням середнього ОФВ<sub>1</sub> протягом вагітності та середньої маси тіла дітей, народжених жінками з БА, виявлено їхню пряму взаємозалежність. Це підтверджує той факт, що саме гіпоксія є ймовірним механізмом, який пояснює вплив неконтрольованої БА на народження дитини з низькою масою тіла [35, 40].

Лікування БА під час вагітності проводять за стандартною схемою, оскільки принципові підходи до фармакотерапії БА у вагітних такі ж самі, як у невагітних [20]. Призначаючи лікарські засоби, необхідно пам'ятати про можливий їхній тератогенний ефект і враховувати, до якого класу вони відносяться за класифікацією Food and Drug Administration (FDA, США).

Клас А – на підставі контрольованих випробувань встановлено, що лікарські засоби не шкідливі для плода протягом усієї вагітності. На жаль, препарати для лікування БА не входять до цієї категорії.

Клас В – експериментальними дослідженнями не доведено тератогенної дії або виявлені у тварин ускладнення не встановлені у дітей, матері яких приймали лікарські засоби в I триместрі вагітності.

Клас С – тератогенна дія препарату виявлена у тварин, однак контрольованих клінічних випробувань не проводилось або дія препарату не вивчена.

Клас D – призначення засобів, що входять до цієї групи, асоційоване з деяким ризиком для плода, проте користь від їхнього застосування перевищує можливу побічну дію.

Клас X – у зв'язку з доведеною тератогенною дією препарати протипоказані під час вагітності й у період, що передує вагітності.

Клас NC – препарати, не віднесені до певної категорії, не протипоказані вагітним, однак перед їхнім призначенням необхідно зіставити ризик побічної дії та користь від їх призначення [11, 21].

Зважаючи на те, що ризик неконтрольованої БА більш високий, ніж відомий несприятливий вплив лікарських засобів на матір і плід, необхідно призначати ефективні препарати, які не впливають на формування та розвиток плода [18]. Перевагу слід надавати топічним інгаляційним засобам, оскільки при цьому концентрація препарату в крові мінімальна, а місцевий ефект у бронхах максимальний. Рекомендується застосовувати інгалятори, що не містять фреон, та зі спейсером – для зниження ризику побічних ефектів [7, 38].

Планова (базисна) терапія для контролю захворювання обов'язково повинна відповідати тяжкості БА. Якщо ступінь тяжкості БА вимагає обов'язкової базисної терапії, а пацієнтка користується тільки препаратами для зняття симптомів, захворювання стає неконтрольованим, небезпечним для матері та плода. Водночас призначення планової терапії, необхідної для контролю БА, попереджає напади й загострення, які призводять до гіпоксії плода. Тобто таке лікування сприяє не лише неускладненому перебігу вагітності,

але й нормальному розвитку дитини [7, 23, 35].

Серед базисних препаратів протягом майже 40 років використовуються кромони, при прийомі яких не виявлено жодних побічних впливів на плід.

#### **Рекомендації щодо застосування кромонів у вагітних:**

- якщо препарат призначається вперше під час вагітності, застосовують кромоглікат натрію;
  - якщо пацієнтка до вагітності приймала недокроміл, і мав місце клінічний ефект, то терапію продовжують цим препаратом;
  - у випадку, якщо кромони не забезпечують адекватного контролю за перебігом захворювання, потрібно призначити інгаляційні глюкокортикостероїди (іГКС) [21, 36].
- Препаратом вибору серед іГКС для лікування БА у вагітних є будесонід (у вигляді сухого порошку в турбухалері або розчину для інгаляції через небулайзер) – єдиний у наш час іГКС, віднесений FDA до категорії В [34, 37, 38, 41].

#### **Особливості призначення іГКС при вагітності:**

- якщо препарат застосовується уперше, надають перевагу будесоніду, хоча можливе призначення беклометазону;
- якщо перебіг БА контролюється іншим іГКС (флутиказоном, беклометазоном, будесонідом, флунізолідом), проведення цієї терапії можна продовжити, оскільки жоден із іГКС не підвищує рівень вад розвитку плода [39], не викликає зменшення маси плода [9, 31, 32, 38];
- іГКС призначають із розрахунку 250-500 мкг/день беклометазону, якщо частота застосування  $\beta_2$ -агоністів перевищує 2-4 рази на добу або у разі нічних нападів БА;
- при більш частому використанні  $\beta_2$ -агоністів і/або повторенні нічних нападів дозу іГКС збільшують до 1000-2000 мкг/день [41, 42].

При необхідності застосування системних ГКС у вагітних не варто призначати препарати триамцінолону, оскільки існує високий ризик розвитку міопатії та зменшення маси плода, а також ГКС тривалої дії (дексаметазон, бетаметазон), які посилюють ризик прееклампсії [31]. Перевагу слід надавати короткому курсу преднізолону (40 мг/доб протягом тижня з наступною поступовою відміною препарату протягом наступного тижня), оскільки його концентрація при проходженні через плаценту знижується більш ніж у 8 разів [10, 22, 28, 38, 41, 42].

**Антагоністи лейкотрієнових рецепторів** (монтелукаст, зафірлукаст) можна застосовувати з обережністю (клас безпеки В), а призначення зилеутону не рекомендоване (клас С) [6, 36, 38].

З  **$\beta_2$ -агоністів** більш ефективними є тербуталін, сальбутамол (категорія В). В акушерстві тербуталін використовується при лікуванні загрози передчасних пологів та істміко-цервікальної недостатності з 16-го тижня вагітності, що також свідчить про його безпечність [28, 29]. При призначенні  $\beta_2$ -агоністів на пізніх строках вагітності варто враховувати, що їх неконтрольоване використання може подовжити тривалість пологів [29]. Обмеження насамперед пов'язані з тим, що ін'єкційні форми  $\beta_2$ -агоністів здатні розслаблювати мускулатуру матки, у зв'язку із чим при зазгоді викидня в I і II триместрах вагітності, передчасного відшарування плаценти, кровотечі та токсикози у III триместрі існує можливість посилення кровотечі. В інгаляційній формі та у рекомендованих дозах вплив препаратів на мускулатуру матки дуже незначний. З інгаляційних  $\beta_2$ -агоністів пролонгованої дії у вагітних застосовують салметерол [3, 33].

У I триместрі вагітності уникають призначення комбінації  $\beta_2$ -агоніста з холінолітиком, але допускають, якщо очікувана користь перевищує можливий ризик. У інгаляційного холінолітика іпратропіуму не виявлено негативного впливу на розвиток плода (категорія В), але цей препарат зазвичай не застосовують для лікування БА (тільки в комбінаціях з іншими засобами), оскільки він має повільну швидкість дії [35].

До застосування теофіліну (як еуфіліну, так і пролонгованих препаратів у таблетках) при вагітності ставляться з високою обережністю, особливо у III триместрі, коли кліренс

теофіліну знижується, що необхідно враховувати при призначенні його похідних. Внутрішньовенне введення амінофіліну при лікуванні загострень БА показане лише при неефективності інгаляцій  $\beta$ -адренергічних засобів. З урахуванням змін кліренсу теофіліну у вагітних, а також прийому засобів пролонгованої дії, оптимальним є визначення концентрації теофіліну у крові. Препарати теофіліну пролонгованої дії застосовують при середньотяжкому перебігу БА. Теофілін вільно проходить через плаценту, тому його концентрація у крові плода така ж сама, як і в материнській, що може слугувати однією із причин тахікардії та порушення ритму серця у плода і транзиторної післяпологової тахікардії у новонародженого [10, 35, 36, 41, 42].

Препарати для системного застосування – теофілін або  $\beta_2$ -агоністи для перорального приймання – призначають тільки при неефективності інгаляційних засобів [10, 36, 41, 42]. Застосування **антигістамінних препаратів** при БА доцільне за наявності супутнього алергічного риніту. Згідно з даними FDA, до категорії В з антигістамінних препаратів відносяться: цетиризин, лоратадин, азатидин; до категорії С – ацеластин, гідроксизин і прометазин. Слід зазначити, що деякі антигістамінні препарати не призначають: фексофенадин – через відсутність даних щодо безпеки його застосування у вагітних; астемізол і терфенадин – у зв'язку з аритмогенним впливом та ембріотоксичною дією на тварин; псевдоефедрин – через тератогенний ефект [35, 37].

З відхаркувальних засобів протипоказані препарати йоду або йодовмісні препарати (наприклад йодид калію), оскільки вони можуть вплинути на функцію щитоподібної залози плода [1].

Вагітність не є протипоказанням для проведення **алерген-специфічної імунотерапії** (АСІТ), однак починати лікування під час вагітності не рекомендується. Якщо вагітність настала під час проведення АСІТ, лікування можна продовжувати. В одному з досліджень було виявлено, що у дітей, народжених матерями, яким проводили АСІТ, знижується ризик розвитку алергії [37].

### **Лікування загострень БА при вагітності**

Основне завдання тактики ведення вагітної з БА – попередити виникнення загострень захворювання шляхом обмеження контакту з алергенами та завдяки правильно підібраній плановій терапії. У період нападів БА вагітні потребують особливої уваги [38], оскільки тривала гіпоксія може призвести до прееклампсії та негативно позначитися на стані здоров'я плода. Основними причинами загострень БА у вагітних є інфекція та порушення режиму базисного лікування [13, 23, 30].

Симптоми БА, що проявляються під час пологів, як правило, легко коригуються за допомогою стандартної терапії. У такому разі при розродженні через природні родові шляхи показана інгаляція тербуталіну. Якщо симптоми зберігаються, терапію доповнюють внутрішньовенним введенням метилпреднізолону. Гострий напад БА під час пологів – досить рідкісне явище, однак слід пам'ятати, що ПГ  $F_{2\alpha}$  і ергометрин можуть спровокувати бронхоконстрикцію. За наявності у жінки тяжкої неконтрольованої БА можливе проведення операції кесарева розтину.

Терапія загострень БА повинна бути своєчасною та агресивною, оскільки зменшення  $PaO_2$  у крові матері нижче 60% і  $SpO_2$  нижче 90% асоціюється з глибокою гіпоксією плода [26]. Для початкової терапії при загостренні призначають сальбутамол у дозі 2,5 мг через небулайзер з подачею кисню.

### **Алгоритм заходів при загостренні БА**

1. Оцінка стану вагітної: збір анамнезу, обстеження, дослідження ФЗД, проведення оксиметрії. Оцінка стану плода.
2. Стартова терапія: інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи для інгаляційного застосування (сальбутамол) – 3 дози кожні 60-90 хв; кисень для підтримки  $SpO_2$  на рівні 95%; при зростанні ОФВ<sub>1</sub> або ПШВ до рівня понад 70% вихідних значень хвору не госпіталізують, а рекомендують їй повторний візит до лікаря наступного дня.
3. При ОФВ<sub>1</sub> <1 л або ПШВ <100 л продовжують введення сальбутамолу через

небулайзер; внутрішньовенно вводять ГКС та амінофілін; визначають газовий склад крові; вагітну госпіталізують у відділення інтенсивної терапії.

4. Якщо після інгаляції  $\beta_2$ -агоніста значення  $ОФВ_1$  або ПШВ  $>40\%$ , але  $<70\%$  за вихідні значення, досліджують газовий склад крові; продовжують інгаляційне застосування  $\beta_2$ -агоніста кожні 1-4 год; внутрішньовенно вводять ГКС та амінофілін; хвору госпіталізують [13, 35, 40].

### **Принципи ведення пологів у хворих на БА**

1. Здійснення контролю стану плода і матері при пологах. Електронний моніторинг плода проводиться з часу надходження жінки до пологового будинку. Якщо ж БА добре контролюється і хвора не належить до групи ризику, постійний моніторинг плода не потрібен. Під час пологів моніторинг проводять безупинно. У породіллі оцінюють  $ОФВ_1$  або ПШВ з початку родової діяльності і кожні наступні 12 год. При загостренні БА ці показники визначають у динаміці лікування.

2. Продовження базисної терапії, яку проводили до пологів (кромони, іГКС, бронходилататори пролонгованої дії).

3. Якщо вагітна раніше отримувала системні ГКС, рекомендується введення гідрокортизону кожні 8 год під час пологів і протягом 24 год після народження дитини.

4. Адекватна анальгезія у пологах зменшує ймовірність бронхоспазму.

5. У разі кесарева розтину перевагу надають перидуральній анестезії фентанілом. При необхідності загального наркозу в передопераційній підготовці використовують атропін, що забезпечує бронхорозширювальний ефект. Перед інтубацією трахеї для попередження бронхоспазму можна провести інгаляцію сальбутамолу. Для ввідного наркозу рекомендується кетамін, як базисний – галотан, з міорелаксантів – піпекуронію бромід.

6. Заборонено застосовувати тіопентал натрію, оскільки він вивільняє гістамін і може спровокувати бронхоспазм; а також морфін, оскільки він гальмує дихальний центр.

7. Для стимуляції родової діяльності, а також при післяпологових кровотечах використовують окситоцин; протипоказані – динопрост і ергометрин. Якщо вагітна отримує системні  $\beta_2$ -агоністи, для токолітичної терапії внутрішньовенно вводять магнію сульфат [25, 35, 38].

Таким чином, наявність БА у вагітних потребує правильного їх ведення, що створює передумови для народження більшої кількості здорових дітей у таких пацієнток. Без сумніву, велику роль у таких клінічних ситуаціях відіграє тісна співпраця пульмонолога, акушера і педіатра з метою правильного ведення вагітних з БА на дільниці, в астма-школі та у стаціонарі.

### **Література**

1. Печенежская Л.А., Пиминов А.Ф., Тихонова С.А. Фармакотерапия беременных: Пособие. – Харьков, 2004. – 64 с.
2. Приходько О.Б., Ландышев Ю.С., Романцова Е.Б. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в различные периоды беременности // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 73-76.
3. Прямова Ю.В. Бронхиальная астма и беременность // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 109-115.
4. Решетова Н.В., Дидковский Н.А., Горохова Н.А. Особенности течения бронхиальной астмы во время беременности // Пульмонология. – 1997; Прил.: Сборник 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – 34 с.
5. Фассахов Р.С. Лечение бронхиальной астмы у беременных // Медицина / Болезни органов дыхания. – 2007. – № 1.
6. Bakhireva L.N., Jones K.L., Schatz M., Klonoff-Cohen H.S., Johnson D., Slymen D.J., Chambers C.D. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119, № 3. – P. 618-25.
7. Bakhireva L.N., Jones K.L., Schatz M., Johnson D., Chambers C.D. Asthma medication use in

- pregnancy and fetal growth // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116, № 3. – P. 503-9.
8. Bakhireva L.N., Schatz M., Chambers C.D. Effect of maternal asthma and gestational asthma therapy on fetal growth // *J. Asthma.* – 2007. – Vol. 44, № 2. – P. 71-6.
9. Blais L., Beaulieu M.-F., Rey E., Malo J.-L., Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 320-328.
10. Bracken M.B., Triche E.W., Belanger K., Saftlas A., Beckett W.S., Leaderer B.P. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 102, № 4. – P. 739-52.
11. Chambers C. Safety of asthma and allergy medications in pregnancy // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 13-28.
12. Coskun A., Balbay O., Duran S., Annakkaya A.N., Bulut I., Yavuz O., Kurt E. Pregnancy-associated plasma protein-A and asthma // *Adv. Ther.* – 2007. – Vol. 24, № 2. – P. 362-7.
13. Cydulka R.K. Acute asthma during pregnancy // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 103-17.
14. Dombrowski M.P. Asthma and pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 108, № 6. – P. 1556.
15. Dombrowski M.P., Schatz M., Wise R., Momirova V., Landon M., Mabie W. Asthma during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 103. – P. 5-12.
16. Enriquez R., Griffin M.R., Carroll K.N., Wu P. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Jul 19.
17. Fedulov A.V., Leme A., Yang Z., Dahl M., Lim R., Mariani T.J., Kobzik L. Pulmonary Exposure to Particles During Pregnancy Causes Increased Neonatal Asthma Susceptibility // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2007. – Jul. 26.
18. Felix R.J., Jones K.L., Johnson K.A., McCloskey C.A., Chambers C.D. Postmarketing surveillance for drug safety in pregnancy: the Organization of Teratology Information Services project // *Birth. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* – 2004. – Vol. 70, № 12. – P. 944-7.
19. Fisher R.S., Graboski C.J., Cohen S. Altered lowered esophageal sphincter function during early pregnancy // *Gastroenterology.* – 1978. – № 74. – P. 1233.
20. Global Initiative for Asthma. – [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
21. Gluck J.C., Gluck P.A. Asthma controller therapy during pregnancy // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 192, № 2. – P. 369-80.
22. Gluck J.C., Gluck P.A. The effect of pregnancy on the course of asthma // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 63-80.
23. Hanania N.A., Belfort M.A. Acute asthma in pregnancy // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33 (10 Suppl). – P. 319-24.
24. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W., Fichtlscherer S., Simoons M.L., Zeiher A.M. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, № 2. – P. 229-37.
25. Holland S.M., Thomson K.D. Acute severe asthma presenting in late pregnancy // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2006. – Vol. 15, № 1. – P. 75-8.
26. Кдлйн В., Otterblad Olausson P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 2. Infant characteristics excluding congenital malformations // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63, № 4. – P. 75-81.
27. Kwon H.L., Triche E.W., Belanger K., Bracken M.B. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms // *Immunol Allergy Clin. North. Am.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 29-62.
28. Leimgruber A. Treatment of asthma and rhinitis during pregnancy and breast feeding // *Rev. Med. Suisse.* – 2007. – Vol. 3, № 108. – P. 1044-6, 1048-9.
29. Martel M.J., Rey E., Beaulieu M.F., Perreault S., Forget A., Maghni K., Lefebvre G., Blais L. Use of short-acting beta2-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced

- hypertension // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119, № 3. – P. 576-82.
30. Murphy V.E., Clifton V.L., Gibson P.G. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 169-76.
31. Murphy V.E., Fittock R.J., Zarzycki P.K., Delahunty M.M., Smith R., Clifton V.L. Metabolism of synthetic steroids by the human placenta // *Placenta.* – 2007. – Vol. 28, № 5-6. – P. 588-9.
32. Murphy V.E., Gibson P.G., Smith R., Clifton V.L. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25. – P. 731-50.
33. Murphy V.E., Gibson P., Talbot P.I., Clifton V.L. Severe asthma exacerbations during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 106. – P. 1046-54.
34. Namazy J., Schatz M., Long L., Lipkowitz M., Lillie M.A., Voss M., Deitz R.J., Petitti D. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113, № 3. – P. 427-32.
35. National Asthma Education and Prevention Program Working Group. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment - 2004 update. Expert panel report // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 34-46
36. Osur S.L. The management of asthma and rhinitis during pregnancy // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2005. – Vol. 14, № 3. – P. 263-76.
37. Piette V., Daures J.P., Demoly P. Treating allergic rhinitis in pregnancy // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2006. – Vol. 6, № 3. – P. 232-8.
38. Powrie R.O., Larson L., Miller M. Managing asthma in expectant mothers // *Treat. Respir. Med.* – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 1-10.
39. Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled cort