

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САБЛИНА

Анна Владимировна

**ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ
ТЯЖЕСТИ И ХАРАКТЕРА ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

14.01.25 – пульмонология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Кутушева Галия Феттяховна

доктор медицинских наук, профессор

Лаврова Ольга Вольдемаровна

доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ХАРАКТЕРА ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	22
1.1 Бронхиальная астма: современный взгляд на проблему	22
1.2 Влияние беременности на течение бронхиальной астмы.....	25
1.3 Изменения функции внешнего дыхания в период беременности	26
1.4 Особенности гормонального статуса у беременных, страдающих бронхиальной астмой	28
1.5 Особенности иммунного статуса у беременных, страдающих бронхиальной астмой	31
1.6 Лечение бронхиальной астмы в период беременности	33
1.7 Особенности течения беременности и родов при бронхиальной астме	39
1.8 Допплерометрия плацентарного комплекса	42
Глава 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП	52
2.1 Акушерско-гинекологический статус пациенток исследованных групп.....	53
2.2 Особенности течения бронхиальной астмы в период беременности у пациенток основной группы	57
2.3 Родоразрешение у пациенток исследованных групп	63
2.4 Антропометрические показатели новорожденных в зависимости от срока родоразрешения.....	67
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	71
3.1 Оценка частоты встречаемости осложнений беременности у пациенток исследованных групп.....	71

3.2 Оценка течения беременности у больных с бронхиальной астмой в зависимости от характера терапии.....	79
3.3 Анализ результатов спирографии, общей плетизмографии и газового состава крови у пациенток исследованных групп.....	85
3.4 Допплерометрическое исследование кровотока в системе мать-плацента-плод у пациенток исследованных групп	94
3.4.1 Допплерометрическое исследование кровотока у беременных с различным характером течения бронхиальной астмы.....	94
3.4.2 Допплерометрическое исследование кровотока у беременных, страдающих бронхиальной астмой в зависимости от наличия гипертензивных расстройств	100
3.4.3 Допплерометрическое исследование кровотока у беременных с бронхиальной астмой в зависимости от характера терапии бронхиальной астмы	106
3.5 Исследование цитокинов в сыворотке крови у беременных с бронхиальной астмой.....	112
3.6 Оценка антропометрических показателей новорожденных.....	126
3.6.1 Оценка антропометрических показателей новорожденных в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы.....	126
3.6.2 Оценка антропометрических показателей новорожденных в зависимости от наличия гипертензивных расстройств	130
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	151
ВЫВОДЫ	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	154
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	155
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Течение беременности предопределяет состояние здоровья потомства. В настоящее время снижение рождаемости сочетается с большим отягощением беременности различными медицинскими и социальными факторами. Сложности ведения беременности, отягощенной соматической патологией, определяются нашими знаниями об особенностях функциональной системы организма наиболее вовлеченной в патологический процесс [161]. Бронхиальная астма является самым распространенным хроническим заболеванием дыхательной системы, которое может осложнить течение беременности [90, 180]. Сегодня в мире насчитывается около 300 млн. больных бронхиальной астмой. К 2025 году, по мнению экспертов, эта цифра увеличится до 400 млн. Наибольшее количество больных отмечено в Шотландии – 18,4%, наименьшее – в Макао – 0,7% населения. По данным Российского респираторного общества в России распространенность БА среди взрослых составляет 5,6-7,3%, однако точную картину частоты встречаемости заболевания установить очень сложно, т.к. при появлении симптомов заболевания пациенты не всегда своевременно обращаются к врачу [55]. По данным W. Kelly (2015), частота встречаемости бронхиальной астмы при беременности составляет около 8% [99]. Проведение анкетирования в женских консультациях Санкт-Петербурга показало, что симптомы бронхиальной астмы отмечают у себя 14,64% беременных женщин [31].

Бронхиальная астма (БА) представляет собой заболевание легких, занимающее одно из первых мест в структуре аллергической патологии, и претендующее стать в третьем тысячелетии одним из основных по частоте возникновения после сердечнососудистой патологии [51]. Дебют бронхиальной астмы происходит преимущественно в молодом возрасте, этим объясняется ее высокая частота распространения среди женщин репродуктивного периода жизни

[30]. Изучение аспектов взаимного влияния БА, особенно персистирующих ее форм, и беременности остается актуальным, несмотря на большое число проведенных по этому вопросу исследований. В большинстве случаев течение заболевания в период беременности становится более тяжелым, часто возникают обострения бронхиальной астмы, связанные как с самим развитием беременности, так и с воздействием внешних факторов [71, 162]. Установленным считается тот факт, что обострения бронхиальной астмы, неконтролируемое ее течение, отсутствие адекватной терапии могут приводить к осложнениям беременности, акушерским осложнениям, неблагоприятным перинатальным исходам [120, 132].

Степень разработанности темы

Вопрос прогнозирования и профилактики развития осложнений беременности у больных с различной тяжестью течения бронхиальной астмы в настоящее время не может считаться решенным. Доступные публикации не в полной мере раскрывают данную проблему.

Изучение сочетания беременности и бронхиальной астмы вызывает большой интерес исследователей во всем мире, так как БА является самым распространенным хроническим заболеванием дыхательной системы, которое может осложнить течение беременности [90, 97, 166, 180]. Исследование, результаты которого были опубликованы M. Schatz et al. в 1995 году [168], указывало на равное число больных, отмечавших улучшение, ухудшение и стабильное течение бронхиальной астмы во время беременности. Однако в целом ряде более поздних публикаций других авторов отмечается значительное преобладание пациенток с ухудшением течения бронхиальной астмы в период беременности [30, 54]. Долгое время считалось, что женщины, страдающие БА, имеют большую вероятность рождения детей с низкой массой тела, врожденными пороками развития, неврологическими расстройствами, особенно в тех случаях, когда заболевание имело тяжелое течение [97, 124]. Имеются указания на то, что течение беременности при БА часто осложняется токсикозом (до 37%), угрозой прерывания беременности (до 26%), преэклампсией (до 43%), плацентарной

недостаточностью (до 29%), преждевременными родами (до 19%) [86, 147, 166, 168]. Однако в ряде опубликованных в последние годы исследований показано, что при контролируемом течении заболевания на фоне адекватной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) увеличения частоты встречаемости осложнений беременности и перинатальных осложнений не происходит [158, 169]. Исследований, в которых была бы подробно проанализирована частота встречаемости различных осложнений беременности, родов и состояния новорожденных в сопоставлении с терапией разными группами препаратов, содержащих ИГКС, в доступной литературе обнаружить нам не удалось. Не проводилась и оценка цитокинового статуса при различных видах терапии, доплерографическое исследование плацентарного комплекса у больных бронхиальной астмой анализировалось в единичных работах [3, 91], не проводилось сопоставление изменений цитокинового статуса с состоянием плацентарного кровотока. Не разработано математических способов прогнозирования гипертензивных расстройств и, в частности, преэклампсии у беременных страдающих бронхиальной астмой.

Настоящее исследование предполагает оценить вклад тяжести, характера течения и адекватности проводимой терапии бронхиальной астмы во время беременности, изменений функционального состояния системы внешнего дыхания, гуморальных факторов иммунитета в развитие осложнений третьего триместра беременности, а также разработать формулу прогнозирования проведения их своевременной коррекции.

Цель исследования

Обосновать связь осложнений беременности и состояния плода у женщин, страдающих бронхиальной астмой, с особенностями течения этой патологии.

Задачи исследования

1. Проанализировать характер течения беременности на фоне бронхиальной астмы, выявить наиболее частые сроки обострений этого заболевания,

сопоставить полноценность проведения терапии с частотой развития осложнений беременности.

2. Изучить функциональное состояние системы внешнего дыхания у пациенток с бронхиальной астмой и оценить их возможную роль в возникновении осложнений в III триместре беременности.
3. Оценить связь интенсивности воспаления в системе гуморального иммунитета с особенностями течения бронхиальной астмы и беременности в III триместре.
4. Изучить характер изменений плацентарного кровообращения, по результатам анализа показателей доплерометрии на 30-32 неделе беременности у беременных, страдающих бронхиальной астмой, с учетом тяжести течения заболевания и характера проводимой терапии.
5. Выделить основные показатели, отражающие особенности течения беременности и составить формулу прогнозирования развития преэклампсии у беременных с бронхиальной астмой.
6. Оценить влияние особенностей течения БА и характера медикаментозной терапии на течение беременности, родов и состояние новорожденного.

Научная новизна исследования

На основании клинико-лабораторных критериев выделены наиболее значимые факторы риска развития осложнений беременности, в том числе преэклампсии, у пациенток, страдающих БА.

Проведена оценка влияния особенностей течения БА и характера медикаментозной терапии на течение беременности, родов и состояние новорожденного.

Проведен анализ выраженности сдвигов в системе гуморального иммунитета с изучением показателей интенсивности воспаления (IL-4, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF α) и доплерометрия на сроке 30-32 недели беременности.

Изучено состояние системы внешнего дыхания в сопоставлении с осложнениями беременности у пациенток с БА.

Впервые составлена формула прогнозирования вероятности развития преэклампсии у беременных, с различной степенью тяжести БА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили разработать и внедрить для практического использования высокоинформативный набор 4-х признаков (обострение бронхиальной астмы в I триместре беременности, уровень IL-6, доза ИГКС, тяжесть течения бронхиальной астмы), позволяющий прогнозировать с помощью линейной дискриминантной модели появление гипертензивных расстройств и преэклампсии у беременных до развития клинической картины, который позволит проводить своевременную коррекцию.

Лечение пациенток, страдающих бронхиальной астмой, должно осуществляться пульмонологом с момента постановки на учет по беременности в соответствии с современными рекомендациями по ступенчатому подходу к терапии с учетом факторов риска, одним из которых является беременность.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста, для слушателей последипломной формы обучения, в работу СПб ГБУЗ ДГП № 68 женской консультации № 8, в практику консультирования пациентов с бронхиальной астмой в НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ.

Методология и методы исследования

Для выполнения диссертационной работы с 2013 по 2016 год в женской консультации № 8 находилось под наблюдением и обследовано в динамике 110 женщин, страдающих различной степенью тяжести БА. Группу сравнения составили 20 беременных, не страдающих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями. Наблюдение велось на протяжении периода беременности и после родов в течение нескольких месяцев. Беременные,

страдающие БА, до 12 недель беременности направлялись терапевтом женской консультации на консультацию пульмонолога в Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Здесь им проводилось клинико-функциональное обследование, на основании которого формировался комплекс лечебно-профилактических мероприятий. Женщины наблюдались пульмонологом на протяжении всего срока беременности и после родов. Всеми женщинами подписано информированное согласие на проводимое исследование.

На амбулаторном этапе в женской консультации всем пациенткам проводились скрининговые обследования по общепринятой программе диспансерного наблюдения беременных, включавшие общеклинические анализы (клинический анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и СОЭ), общий анализ мочи и биохимические исследования (общий белок, белковые фракции, уровень мочевины, креатинина, электролиты и др.), ультразвуковое исследование в I, II и III триместре, генетическое исследование с определением биохимических маркеров пороков развития плода. Мониторинг беременности соответствовал приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 572н. Профилактика и лечение гипертензивных расстройств и преэклампсии соответствовали стандартам специализированной медицинской помощи при отеках, протеинурии, гипертензивных расстройствах и преэклампсии во время беременности, родов и в послеродовом периоде [13].

Данные обследования, а также жалобы пациентки, анамнез, данные УЗИ, позволяли осуществить раннюю диагностику преэклампсии.

Критерии артериальной гипертензии во время беременности [13]:

- систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст.;
- и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. (таблица 1).

Таблица 1 – Классификация степени повышения уровня АД у беременных

Категории АД	САД		ДАД
Нормальное АД	<140	и	<90
Умеренная АГ	140-159	и/или	90-109
Тяжелая АГ	160	и/или	110

Критерии диагностики протеинурии во время беременности:

- количественное определение белка в суточной порции;
- граница нормы суточной протеинурии во время беременности определена как 0,3 г/л;
- клинически значимая протеинурия во время беременности определена как наличие белка в моче $\geq 0,3$ г/л в суточной пробе (24 часа) либо в двух пробах, взятых с интервалом в 6 часов; при использовании тест-полоски (белок в моче) – показатель $\geq$ «1+»;
- умеренная протеинурия – это уровень белка $>0,3$ г/24ч или $>0,3$ г/л, определяемый в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, или значение «1+» по тест-полоске;
- выраженная протеинурия – это уровень белка >5 г/24ч или >3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, или значение «3+» по тест-полоске.

Преэклампсия умеренная:

- артериальная гипертензия: САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., возникшие при сроке беременности >20 недель у женщины с нормальным АД в анамнезе

плюс

- протеинурия $\geq 0,3$ г/л белка в 24 час пробе мочи.

Преэклампсия тяжелая (наличие симптомов умеренной ПЭ и ≥ 1 из следующих критериев):

- артериальная гипертензия: САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. при двукратном измерении с интервалом в 6 часов в состоянии покоя;
- протеинурия $\geq 5,0$ г/л в 24 час пробе мочи или >3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, или значение «3+» по тест-полоске;
- олигурия <500 мл за 24 часа;
- церебральные или зрительные симптомы (головная боль, мелькание мушек и т.д.);
- отек легких;
- цианоз;
- боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте;
- нарушение функции печени (повышение АлАТ, АсАТ);
- тромбоцитопения ($<100 \times 10^6/\text{л}$);
- задержка внутриутробного роста плода.

Госпитализация пациенток для подготовки к родоразрешению проводилась в плановом порядке при наличии показаний (БА и другие) в отделение патологии беременных. Пациентки, не требовавшие госпитализации в дородовое отделение с началом родовой деятельности, поступали в родильное отделение.

Были обследованы 2 группы пациенток:

I. Основная группа – беременные, страдающие бронхиальной астмой (110 человек):

- 1) беременные с легким интермиттирующим течением БА (БАЛТ(и)) – 12 пациенток;
- 2) беременные с легким персистирующим течением БА (БАЛТ(п)) – 42 пациентки;
- 3) беременные со среднетяжелым и тяжелым персистирующим течением БА (БАСТ+БАТТ) – 48 пациенток с БАСТ + 4 пациентки с БАТТ;
- 4) беременные с дебютом БА – 4 пациентки.

Критерии включения были следующие:

1. возраст основной группы составил от 18 до 42 лет;
2. сроки родоразрешения 37-42 недели.

Критерии исключения были следующие:

1. возраст младше 18 и старше 42 лет;
2. клинически подтвержденный инфекционный процесс любой локализации;
3. онкологические заболевания;
4. Хроническая артериальная гипертензия.

II. Группа сравнения – беременные без легочных и аллергических заболеваний из общей популяции (20 человек).

Критерии включения были следующие:

1. возраст группы сравнения составил от 18 до 42 лет;
2. сроки родоразрешения 37-42 недели.

Критерии исключения были следующие:

1. возраст младше 18 и старше 42 лет;
2. аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, отек Квинке и т.п.);
3. наследственность, отягощенная аллергическим статусом;
4. клинически подтвержденный инфекционный процесс любой локализации;
5. онкологические заболевания;
6. хроническая артериальная гипертензия.

Оценка течения беременности и родов на фоне бронхиальной астмы

В женской консультации № 8 пациенткам было проведено комплексное клинико-функциональное исследование, а также лечебно-профилактические мероприятия, направленные на коррекцию акушерско-гинекологической патологии.

С целью изучения особенностей течения беременности на фоне бронхиальной астмы были проанализированы: частота встречаемости токсикоза I половины беременности, угрозы прерывания беременности, гестационной гипертензии, протеинурии, преэклампсии. Проанализированы сроки и способ родоразрешения. Оценены весоростовые показатели ребенка при рождении.

Критерии диагностики БА

На основании международных согласительных документов, диагностика проводилась следующим образом [129]:

1. Анамнез, жалобы, данные физикального обследования.
2. Оценка функции легких (с помощью спирометрии и общей плетизмографии).
3. Оценка аллергического статуса.
4. Исследование бронхиальной реактивности.
5. Для ведения больных с БА рекомендована классификация по степени контроля над заболеванием:
 - отсутствие симптомов БА в дневное время (или ≤ 2 эпизодов в неделю);
 - отсутствие ограничений в повседневной активности, включая физические упражнения;
 - отсутствие ночных симптомов или пробуждений из-за БА;
 - отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (или ≤ 2 эпизодов в неделю);
 - нормальные или близкие к нормальным показатели функции легких;
 - отсутствие обострений.
6. Диагностика формы и тяжести течения БА по клиническим признакам:
 1. Легкая интермиттирующая:
 - частота приступов не чаще 2 раз в неделю;
 - обострения недлительные (от нескольких часов до нескольких дней);
 - ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц;
 - пиковая скорость выдоха (ПСВ) или ОФВ₁ более 80% от должного и вариабельность колебания ПСВ или ОФВ₁ менее 20%;
 - отсутствие симптоматики между приступами.
 2. Легкая персистирующая:
 - частота приступов более 1 раза в неделю, но не более 1 раза в день;

- обострения заболевания могут нарушать физическую активность и сон;
- ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц;
- ОФВ₁ или ПСВ более 80% от должного, вариабельность ОФВ₁ или ПСВ менее 30%.

3. Среднетяжелая персистирующая:

- ежедневные симптомы;
- обострения нарушают работоспособность, физическую активность и сон;
- ночные симптомы чаще 1 раза в неделю;
- ежедневный прием β_2 -агонистов короткого действия;
- ОФВ₁ или ПСВ 60-80% от должного, вариабельность ПСВ или ОФВ₁ более 30%.

4. Тяжелая персистирующая:

- постоянные симптомы в течение дня;
- частые обострения;
- частые ночные симптомы;
- физическая активность значительно ограничена;
- ОФВ₁ или ПСВ менее 60% от должного, вариабельность ОФВ₁ или ПСВ более 30%.

Также была оценена терапия БА на момент обращения и в период беременности и ее влияние на течение беременности, родов и развитие плода, эффективность профилактики перинатальной патологии у беременных, страдающих БА.

Основы назначения терапии БА

На основании международных согласительных документов, лечение проводилось следующим образом [129]:

1. Лекарственные препараты для лечения БА делят на препараты, контролирующие течение заболевания (поддерживающая терапия), и препараты неотложной помощи (для облегчения симптомов).

2. Ингаляционные ГКС являются наиболее эффективными средствами из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии.
3. Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия являются препаратами выбора для купирования и профилактики бронхоспазма.
4. Растущее использование препаратов неотложной помощи указывает на ухудшение контроля БА и потребность в пересмотре терапии.

Ступени терапии, направленной на достижение контроля заболевания [129]:

Ступень 1: препарат неотложной помощи по потребности. Применение препаратов неотложной помощи по потребности проводилось только для пациентов, не получавших поддерживающей терапии и эпизодически испытывавших кратковременные симптомы БА в дневное время (кашель, свистящие хрипы, одышка, возникающие менее 2 раз в неделю, или еще более редкие ночные симптомы). В межприступный период у пациенток отсутствовали проявления заболевания и ночные пробуждения, а функция легких оставалась в пределах нормы. В случае более частого проявления симптомов или эпизодического ухудшения состояния пациенткам была показана регулярная поддерживающая терапия в дополнение к препаратам неотложной помощи по потребности.

В качестве препаратов для неотложной помощи на 1 ступени использовались агонисты β_2 -адренорецепторов короткого действия.

Ступень 2: препарат неотложной помощи плюс один препарат для контроля течения заболевания. В качестве начальной поддерживающей терапии БА у больных на ступени 2 рекомендовались ингаляционные глюкокортикостероиды в низкой дозе.

Ступень 3: препарат неотложной помощи плюс один или два препарата для контроля течения заболевания. Рекомендовались ингаляционные глюкокортикостероиды в низкой дозе в комбинации с ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия, прием которых осуществляется с помощью

одного ингалятора с фиксированной комбинацией или с помощью разных ингаляторов. Увеличение дозы требовалось в случаях, когда контроль над заболеванием не достигался в течение 3-4 месяцев терапии в данном режиме.

Ступень 4: препарат неотложной помощи плюс два или более препаратов для контроля течения заболевания. На данной ступени выбор препарата зависел от предшествующих назначений на ступенях 2 и 3. На ступени 4 применялись ингаляционные глюкокортикостероиды в средней или высокой дозе с ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия.

Ступень 5: препарат неотложной помощи плюс дополнительные варианты применения средств контроля течения заболевания. Добавление перорального глюкокортикостероида к другим препаратам поддерживающей терапии. Такой вариант лечения тяжелой неконтролируемой БА на фоне терапии, соответствующей ступени 4 применяется при наличии ежедневных симптомов, ограничивающих активность, частых обострений.

После достижения контроля БА проводилось постоянное мониторингирование состояния больных для поддержания контроля заболевания и коррекции терапии. Уровень контроля оценивался пульмонологом, а также самой пациенткой.

Допплерографическое исследование кровотока в системе мать-плацента-плод

Всем беременным было проведено ультразвуковое исследование плода и плаценты в I, II, III триместрах, на 30-32 неделях беременности для изучения характера изменений плацентарного кровотока у беременных с различной степенью тяжести бронхиальной астмы проводилось доплерографическое исследование кровотока в сосудах плода и маточно-плацентарном комплексе. Повторно доплерографическое исследование проводилось в случае развития преэклампсии на более поздних сроках беременности.

Допплерография фето-плацентарной системы и плода проводилась на аппарате Acuvix V20, Medison 8000 Live, оснащенным доплерографическим датчиком. Проводился качественный анализ кривых скоростей кровотока. Определялось систолодиастолическое отношение (S/D: отношение максимальной

систолической и конечной диастолической скоростей кровотока), индекс резистентности (RI: отношение разницы между систолической и конечной диастолической скоростями к максимальной систолической скорости кровотока) и пульсационный индекс (PI: отношение разности пиковой систолической и максимальной конечной диастолической скоростей кровотока к его усредненной по времени максимальной скорости), отражающие сосудистое сопротивление периферической части сосудистого русла. Оценка кровотока осуществлялась в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода.

Исследование функции внешнего дыхания

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось в межклинической лаборатории физиологии внешнего дыхания ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (заведующая – к.м.н. Рабик Ю.М.).

Показатели ФВД определяли методом спирографии с регистрацией петли «поток-объем». Регистрация проводилась на приборе SPIROSIFT 3000 фирмы Fukuda Denshi (Япония). У всех обследованных беременных с БА регистрация показателей функции внешнего дыхания проводилась до и после введения 200 мкг сальбутамола. Анализировались следующие параметры: ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду), ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), МОС₅₀-VE₅₀ (мгновенная максимальная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ), индекс Тиффно (отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ в процентах). Исследуемые параметры оценивались как в абсолютных значениях, так и в процентах к должным величинам по Р.Ф. Клементу и соавт. (1986) [22].

Всем пациенткам проводилось исследование общей плетизмографии на приборе AUTO BOX Vmax Series 22 фирмы Sensor Medics (USA). Анализировались следующие параметры, полученные при регистрации: ООЛ (остаточный объем легких), Sgaw (удельная проводимость бронхов), Raw (бронхиальное сопротивление). Исследуемые параметры оценивались как в абсолютных значениях, так и в процентах к должным величинам (ОЕЛ, ООЛ) по Р.Ф. Клементу и соавт. (1986) [22].

Определение цитокинов в сыворотке крови

Содержание IL-4, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF α в сыворотке крови пациентов определяли с помощью двух-сайтового твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы ТОО «Цитокин» (Россия, Санкт-Петербург) в СПб НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера на 30-32 неделях беременности.

Забор крови из локтевой вены в количестве 7 мл осуществляли утром натощак, затем центрифугировали со скоростью 1 000 оборотов/минуту в течение 20 минут, после чего из опытных образцов для дальнейших исследований забирали сыворотку. Калибровочные пробы с известной концентрацией исследуемого цитокина, а также анализируемые образцы инкубировали в лунках стрипованного планшета с иммобилизованными на поверхности лунок высокоспецифичными антителами к цитокину. Затем связавшийся в лунках с антителами исследуемый цитокин обрабатывали антителами к исследуемому цитокину, мечеными биотином. После этого в лунки вносили конъюгат авидин-пероксидазу. После удаления избытка конъюгата в лунки добавляли субстратную смесь, содержащую перекись водорода и о-фенилендиамин, для выявления комплекса «Антиген – Цитокин – Конъюгат». При этом о-фенилендиамин окислялся с образованием красителя, интенсивность окраски которого была пропорциональна концентрации исследуемого цитокина в анализируемом образце. Ферментативную реакцию останавливали добавлением стоп-реагента, а интенсивность окраски измеряли на фотометре для иммуноферментного анализа (DRG ELISA MAT 3000, USA) при длине волны 492 нм.

Положения, выносимые на защиту

1. Ведение пациентки, страдающей бронхиальной астмой, в период беременности должно осуществляться совместно акушером-гинекологом и пульмонологом, с учетом рекомендаций по безопасной и адекватной терапии БА.

2. Доказано, что использование ИГКС и комбинированных препаратов базисной терапии оказывает положительное влияние на нормализацию маточно-плацентарного кровотока у беременных с различными степенями тяжести БА.
3. Установлено, что для прогнозирования вероятности гипертензивных расстройств и преэклампсии у беременных с БА, высокоинформативными являются четыре признака (обострение бронхиальной астмы в I триместре беременности, уровень IL-6, доза ИГКС, тяжесть течения бронхиальной астмы), на основании которых предложена специальная формула.
4. Осложнения как БА, так и беременности протекающей на ее фоне, выражены в случае неконтролируемого течения заболевания, четкая приверженность терапии БА позволяет избежать серьезных осложнений для матери и плода.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Методы дескриптивной (описательной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и средней ошибки среднего значения (t), частот встречаемости признаков. Характер статистического распределения оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона и критерия Колмогорова-Смирнова (d). Для оценки межгрупповых различий применялись: при сравнении двух групп – t -критерий Стьюдента, а в случаях множественных сопоставлений групп пациентов – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения парных (сопряженных) выборок (наблюдение за больными в динамике) использовали парный критерий t_d (Стьюдента). При сравнении частотных величин пользовались %-критерием Пирсона. Использовался также метод линейно-корреляционного анализа – коэффициент корреляции Пирсона (r) или ранговые коэффициенты корреляции Кендалла (τ_B).

Достоверность различий и корреляционных связей считалась установленной при p (вероятность ошибки) $<0,05$. При анализе вероятности ошибки 0,05-0,01 высказывание считалось значимым, при p от 0,01 до 0,001 высказывание считалось очень значимым, при $p < 0,001$ высказывание считалось максимально значимым. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (отсутствие различий и влияний) принимали равным 0,05.

Статистический анализ проводился на персональном компьютере «Pentium-III» с использованием пакета программ «SPSS 12.0 for Windows» (русская версия). Для разработки линейной дискриминантной модели прогнозирования развития преэклампсии мы использовали метод пошагового дискриминантного анализа (пакет прикладных программ SPSS «Discriminant Analysis»). Анализовались данные, полученные в результате проведенного нами наблюдения 110 беременных, страдающих бронхиальной астмой различной тяжести течения до развития преэклампсии.

С целью выделения основных прогностических критериев экспертным путем было отобрано 87 признаков, включавших возраст беременных, степень тяжести бронхиальной астмы до и в период беременности, степень контролируемости заболевания, характер проводившейся терапии, функциональные показатели системы внешнего дыхания, особенности акушерско-гинекологического анамнеза, наличие осложнений первого и второго триместра беременности, данные доплерометрии плацентарного комплекса, уровни интерлейкинов сыворотки крови. На стадии анализа использовались наблюдения, не содержащие системных и пользовательских пропущенных значений в переменных-предикторах.

Основные положения диссертации представлены на научно-практических конференциях:

IX Международная научно-практическая конференция «Современные тенденции развития науки и технологии» (Белгород, 2015);

XIII научно-практической конференции: «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости» (Санкт-Петербург, 2018).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 3 тезисов докладов и сообщений.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел анализ отечественных и зарубежных литературных данных по теме диссертации. Непосредственно участвовал в проведении отбора беременных женщин, сборе жалоб, анамнеза, клинического обследования и наблюдения за пациентками на всем протяжении беременности и в послеродовом периоде в течение нескольких месяцев, участвовал в наблюдении за детьми, рожденными от обследованных матерей. Все этапы исследования: от постановки задач и их практической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и внедрения их в практику, также проведены лично автором.

Структура работы

Материалы диссертации изложены на 174 страницах, содержат 59 таблиц и 31 рисунок. Список литературы включает 84 отечественных и 174 зарубежных источника. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав с изложением собственных результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Глава 1

**СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ
ОБ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ХАРАКТЕРА ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

1.1 Бронхиальная астма: современный взгляд на проблему

В настоящее время демографическая ситуация в Российской Федерации характеризуется ухудшением состояния здоровья и снижением показателей воспроизводства населения [43]. Часто беременность наступает у женщин, страдающих экстрагенитальными заболеваниями, такими как бронхиальная астма, анемия, пиелонефрит и другие. Поэтому необходимо иметь представление о влиянии этих болезней на течение беременности и родов [2]. У женщин с экстрагенитальной патологией отмечается более высокая частота осложнений беременности (преэклампсия, плацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, преждевременные и осложненные роды) [86, 120]. Одним из наиболее частых и серьезных заболеваний, осложняющих беременность, является бронхиальная астма. Это хроническое воспалительное заболевание легких поражает более 10% всех женщин детородного возраста [182]. Бронхиальная астма не является противопоказанием к беременности, но плохо контролируемое течение заболевания в этот период оказывает отрицательное влияние на здоровье, как матери, так и будущего ребенка [30, 85].

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, обычно сопровождающееся хроническим воспалением дыхательных путей, которое характеризуется повторными эпизодами свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди и кашлем, варьируемыми по продолжительности и интенсивности, совместно с варьируемым ограничением скорости воздушного потока [130]. По мнению Ю.В. Прямковой (2002), бронхиальная астма в третьем тысячелетии

может стать одним из основных заболеваний по частоте встречаемости после сердечно-сосудистой патологии [51]. Глобальному распространению астмы способствует возросшая антигенная нагрузка на организм человека, развитие цивилизации, негативные социально-экономические факторы, накопление токсических продуктов производства и жизнедеятельности человека [141]. Факторами риска развития бронхиальной астмы являются внешние и внутренние факторы, среди которых ведущая роль принадлежит наследственной предрасположенности. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу через многие гены и составляет 50% [44]. Генетическая предрасположенность определяет развитие аллергической сенсибилизации, то есть повышения выработки иммуноглобулина Е в ответ на воздействие внешних аллергенов, и гиперреактивность дыхательных путей. Внешние факторы повышают вероятность развития бронхиальной астмы у предрасположенных к ней людей. Среди внешних факторов ведущая роль отводится аллергенам, профессиональным сенсибилизирующим воздействиям, курению, воздушным поллютантам, респираторным инфекциям, социально-экономическому статусу, определяющему жилищные условия и характер питания [133, 147].

В основе бронхиальной астмы лежит хроническое воспаление и гиперреактивность бронхов, которые приводят к бронхиальной обструкции [130]. Воспаление дыхательных путей – это комплексный процесс, который начинается с повреждения эпителия, нарушения микроциркуляции и последующего взаимодействия первичных, вторичных эффекторных клеток и их медиаторов. Медиаторы высвобождаются из первичных и вторичных клеток воспаления, которые мигрируют в просвет дыхательных путей. Первичные (тучные) клетки играют важную роль в формировании немедленной реакции на введение аллергена. Вторичные эффекторные клетки (эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы) способствуют развитию воспалительного процесса, с которым связана хронизация течения бронхиальной астмы. Медиаторы, выделяемые клетками воспаления, токсически влияют на окружающие ткани и вызывают развитие бронхоспазма, гиперсекреции мокроты, повышение сосудистой проницаемости. Развивается отек

слизистой оболочки, повреждение и десквамация эпителия, что обуславливает структурные изменения в бронхах. Доминирующим при аллергической БА является эозинофильный тип воспаления с повышением уровня IL-4 и IL-5. При этом воспалительный процесс захватывает все слои бронхов: эпителий, базальную мембрану, сосуды и гладкую мускулатуру [19, 44].

Классификация тяжести течения бронхиальной астмы [130]:

Легкая интермиттирующая:

- симптомы реже 1 раза в неделю;
- обострения кратковременные;
- ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц;
- ОФВ1 или ПСВ $\geq 80\%$ от должных значений;
- Вариабельность ПСВ или ОФВ1 $< 20\%$.

Легкая персистирующая:

- симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день;
- обострения могут нарушать активность и сон;
- ночные симптомы чаще 2 раз в месяц;
- ОФВ1 или ПСВ $\geq 80\%$ от должных значений;
- вариабельность ПСВ или ОФВ1 $\leq 30\%$.

Средней тяжести течения персистирующая:

- симптомы ежедневно;
- обострения могут нарушать активность и сон;
- ночные симптомы > 1 раза в неделю;
- ежедневный прием ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия;
- ОФВ1 или ПСВ 60-80% от должных значений;
- вариабельность ПСВ или ОФВ1 $> 30\%$.

Тяжелая персистирующая:

- симптомы ежедневно;
- частые обострения;
- частые ночные симптомы БА;
- ограничение физической активности;

- ОФВ1 или ПСВ $\leq 60\%$ от должных значений;
- вариабельность ПСВ или ОФВ1 $> 30\%$;

где ОФВ1 – максимальный объем воздуха, выдыхаемого за первую секунду после полного вдоха; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

1.2 Влияние беременности на течение бронхиальной астмы

Влияние беременности на течение БА является предметом обсуждения, как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе. Изменение характера течения заболевания на фоне гестации по данным разных исследователей колеблется в довольно широких пределах: улучшение – у 18-69% женщин, ухудшение – у 22-44%, отсутствие влияния беременности на течение БА встречается в 27-43% случаев [73]. Это объясняется, с одной стороны, различной степенью тяжести течения заболевания (при легком течении заболевания ухудшение наблюдается у 15% больных, улучшение – у 22%), с другой – несвоевременной диагностикой и неадекватной терапией [100]. Е. Mason (1998) получены данные, свидетельствующие о том, что при БА легкого течения более 50% беременных отмечают улучшение самочувствия, тогда как ухудшение – всего 9% женщин [143]. При БА средней тяжести в равной степени отмечается улучшение, ухудшение или отсутствие перемен в течении заболевания [167]. При тяжелом течении БА улучшение самочувствия отмечают до 14% беременных, в то время как ухудшение – до 83% женщин. По мнению некоторых исследователей, беременность может не оказывать никакого влияния на течение хронического обструктивного процесса в легких [32]. Однако большинство авторов рассматривают беременность как фактор, ухудшающий течение БА [79, 81]. З.А. Чаллаева (2000) указывает на высокую частоту обострений астмы во время беременности – 64,3% [79]. По мнению М.М. Шехтмана (1999), ухудшение течения БА во время беременности наблюдается в 70% случаев, т.е.

у большинства женщин, в то время как у 20% женщин характер течения заболевания не изменяется, и лишь у 10% беременных – улучшается [81]. В экспериментальных исследованиях морфофункциональных особенностей органов дыхания при сочетании беременности и хронического воспалительного процесса в легких доказано их неблагоприятное влияние друг на друга [17].

Нет единого взгляда исследователей и на сроки возникновения обострения БА. По данным наблюдений М.М. Шехтмана (1999), учащение приступов удушья происходит в ранние сроки беременности (6-10 или 15-17 неделя), во второй же ее половине самочувствие женщин улучшается и к сроку родов наблюдается ремиссия заболевания [81]. По мнению Н.И. Парвизи (1988) обострения бронхиальной астмы в 75% случаев приходится на первую половину беременности [46]. Результаты исследований А.М. Братчик (1991), напротив, показывают, что улучшение самочувствия женщин происходит в первом триместре беременности, а ухудшение – в более поздние сроки [7]. По мнению ряда авторов, во второй половине беременности наступает ремиссия БА [41, 46]. Некоторые авторы отмечают тенденцию к улучшению течения БА в третьем триместре беременности, особенно, в последние 4 недели [79, 165]. В.В. Архипов (2002), напротив, указывает, что обострения БА наиболее часто ассоциируются с третьим триместром беременности (на 29-36 неделях) с последующим улучшением в последние недели перед родами [72]. Есть ряд исследований, в которых указывается, что наиболее опасным периодом для обострения заболевания является второй и третий триместр беременности с пиком частоты обострения на 6-месячном сроке гестации [136, 167].

1.3 Изменения функции внешнего дыхания в период беременности

Функция дыхательных путей и сосудистой системы претерпевает большие изменения во время беременности. Потребление кислорода и скорость обмена

веществ увеличивается на 15-20% [105]. В связи с этими изменениями до 70% беременных женщин предъявляют жалобы на одышку, которая беспокоит их с ранних сроков беременности. С развитием беременности происходит изменение формы грудной клетки, смещение диафрагмы вверх увеличивающейся маткой, сдавление нижней полой вены. Сила мышц брюшного пресса снижается, в результате чего развивается диафрагмальный тип дыхания, происходит увеличение диаметра и длины окружности грудной клетки [159].

Одышка, наиболее часто встречающаяся жалоба беременных пациенток, при отсутствии других симптомов (затруднение дыхания на выдохе, свистящие хрипы в грудной клетке) в большинстве случаев является физиологической. Дифференциальная диагностика различных видов одышки производится на основании данных анамнеза и клинических признаках, которые включают свистящие хрипы в грудной клетке, приступообразный кашель, стеснение в груди, особенно ночью или после физических упражнений. Характерно появление симптомов после контакта с аллергенами или неспецифическими раздражителями, такими как табачный дым, холодный воздух, туман. Во время аускультации на выдохе могут выслушиваться свистящие хрипы. Исследование функции внешнего дыхания такими методами как спирометрия и общая плетизмография, может подтвердить наличие обструктивных нарушений [180]. Для бронхиальной астмы характерно наличие обратимых обструктивных нарушений, при которых все показатели функции внешнего дыхания существенно улучшаются после ингаляции β_2 -агонистов [130]. Повышенное содержание эозинофилов в крови и мокроте помогает подтвердить диагноз [150].

Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и пиковая скорость выдоха (ПСВ) могут оставаться неизменными, но любое снижение этих параметров свидетельствует о наличии заболевания. PaO_2 и насыщение крови кислородом незначительно увеличивается [180]. Наиболее ранним изменением функции внешнего дыхания является увеличение дыхательного объема за счет уменьшения резервного объема выдоха и возрастания минутной вентиляции легких, которая может повышаться на 40-50% на поздних сроках беременности

[159]. Альвеолярная вентиляция увеличивается на 70%, что приводит к повышению оксигенации крови и компенсированному дыхательному алкалозу. Вызванное увеличением дыхательного объема снижение резервного объема выдоха приводит к тому, что остаточный объем легких приближается к функциональной остаточной емкости. Это может вызвать коллапс мелких бронхов в нижележащих отделах легких во время нормального дыхания, нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений. У беременных с БА этот фактор может быть одной из причин, вызывающих гипоксию плода. Гипокапния, развивающаяся при гипервентиляции, приводит к спазму сосудов пуповины и усугубляет гипоксию [182].

1.4 Особенности гормонального статуса у беременных, страдающих бронхиальной астмой

Для гормонального гомеостаза женского организма характерна циклическая активность репродуктивной системы. Это закономерно повторяющееся созревание фолликулов, овуляция, образование желтого тела, двухфазная секреция гормонов яичника. Местом синтеза эстрогенов является внутренняя оболочка яичникового фолликула (Граафова пузырька). В незначительных количествах эстрогены продуцируются сетчатой зоной коркового слоя надпочечников. Эстрогены, секретируемые в кровь, конъюгируются глобулином, связывающим половые гормоны. Из трех фракций эстрогенов биологически наиболее активной является эстрадиол. Прогестерон секретируется желтым телом, а также корой надпочечников, где используется как предшественник для биосинтеза кортикостероидов и андрогенов. В сыворотке крови прогестерон связывается транскортином, который связывает и кортикостероиды [18].

Гормоны, связанные с белками, биологически неактивны – не способны связываться с соответствующими рецепторами. Для того чтобы произошло

взаимодействие гормона с рецептором, гормоны должны диссоциировать из фракции, связанной с белками крови. Фракция свободного эстрадиола и прогестерона составляет, как правило, небольшую часть от общего количества гормона, циркулирующего в кровеносной системе, но именно эта фракция обеспечивает присущий данному гормону биологический эффект. Способность тканей-мишеней реагировать на соответствующий гормон определяется наличием рецепторов, осуществляющих взаимодействие с этим гормоном. Изменение функционального состояния рецепторного аппарата или количества рецепторов приводит к возникновению тех же симптомов, которыми проявляется избыточная или недостаточная секреция гормонов [5]. Для состояний, сопровождаемых высокой концентрацией гормона в крови, характерно уменьшение количества рецепторов, что клинически проявляется в виде резистентности к данному гормону. Особенностью половых гормонов является то, что прогестерон уменьшает, а эстрогены увеличивают количество рецепторов одновременно и к эстрогенам, и к прогестерону. Рецепторы к половым гормонам локализованы внутриклеточно [5]. Рецепторы к эстрогенам обнаружены в макрофагах, моноцитах, лимфоцитах [92, 154]. Это позволяет рассматривать их как клетки-мишени для половых гормонов.

Изменение гормонального статуса при беременности во многом может определить характер течения бронхиальной астмы в этот период. Прогестерон повышает количество кортизол-связывающего глобулина, расслабляет гладкие мышцы бронхов, снижает тонус гладких мышц гастроэзофагального сфинктера, конкурируя с кортизолом за рецепторы в легких, повышает чувствительность дыхательного центра к CO_2 , что приводит к усилению вентиляции, подавляет реакции гиперчувствительности замедленного типа [1, 5, 24, 26]. В ряде работ было показано положительное воздействие повышения уровня прогестерона на течение бронхиальной астмы. Эти эффекты связывают со сродством прогестерона к β_2 -рецепторам, его свойству оказывать расслабляющее действие на тонус гладких мышц бронхов. Также прогестерон способствует синтезу и секреции простагландина E_2 , который обеспечивает бронходилатирующий

эффект, наблюдаемый при физиологически протекающей беременности [23, 74]. В конце первого триместра беременности за счет действия прогестерона минутный объем вентиляции увеличивается на 40-50%, что связано со снижением остаточного объема и небольшим нарастанием частоты дыхания [182]. Прогестерон также обладает иммуносупрессивной и противовоспалительной активностью, блокирует реакции клеточной цитотоксичности, во время беременности выступая в роли естественного иммунодепрессанта [67, 83]. Прогестерон также воздействует на Th1/Th2 баланс в сторону формирования Th2-лимфоцитов, продуцирующих IL-10, и подавляет дифференцировку Th1-лимфоцитов [146]. Эстрогены и прогестерон вырабатываются плацентарным комплексом и поступают в амниотическую жидкость, а также в кровь матери. В первой половине беременности снижение концентрации прогестерона говорит об угрозе прерывания беременности и указывает на необходимость лечения гормональными препаратами (гестагенами). Во второй половине беременности содержание прогестерона является показателем гормональной функции плаценты. При плацентарной недостаточности, в зависимости от ее тяжести, концентрация прогестерона снижается на 30-80%. Повышение продукции прогестерона происходит при осложнениях беременности, когда возникает патологическое увеличение массы плаценты. Например, высокий уровень прогестерона наблюдается у беременных при тяжелых формах диабета, с резус-сенсibilизацией, а также при почечной недостаточности. В этих случаях повышенная концентрация прогестерона свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения беременности [58].

Эстрогены оказывают действие противоположное прогестерону. Эстрогены повышают количество α -адренорецепторов, снижают клиренс кортизола, усиливают бронхорасширяющий эффект β -адреномиметиков [5]. В то же время увеличение концентрации эстрогенов способствует гиперемии, гиперсекреции и отеку слизистой оболочки дыхательных путей, достигая своего пика обычно в третьем триместре беременности [125, 156]. Эстрогены ингибируют активность холинэстеразы и повышают уровень ацетилхолина, оказывают стимулирующее

действие на бокаловидные клетки, вызывая их гипертрофию. Также эстрогены усиливают высвобождение гистамина и других биологически активных веществ из эозинофилов и базофилов, стимулируют синтез и секрецию простагландина F2 α [77]. F2 α в свою очередь оказывает бронхоконстрикторное действие. Эстрогены повышают связывающую способность транскортина, являющегося транспортным белком для прогестерона [8].

Известно, что гипеэстрогенемия характерна для первой фазы менструального цикла у женщин, больных бронхиальной астмой. Во второй фазе она сочетается с пониженной концентрацией прогестерона, т.е. существующий дисбаланс женских половых гормонов, особенно во второй фазе менструального цикла, участвует в формировании предменструальной бронхиальной астмы [69].

1.5 Особенности иммунного статуса у беременных, страдающих бронхиальной астмой

Во время беременности увеличивается скорость образования иммунных комплексов. По мнению Н. Мiуауга (2002), при патологии беременности, когда концентрация эстриола находится выше нормы, ослабление клиренса циркулирующих иммунных комплексов может внести дополнительный вклад в тяжесть течения бронхиальной астмы [146]. Нарушение равновесия эстрогены-прогестерон предрасполагает к развитию аллергических реакций и бронхоспазма [77]. По мнению Н.А. Студневой (2010), нарушение баланса в системе прогестерон-свободный эстриол является одним из определяющих факторов риска утяжеления течения БА в период беременности и часто сопровождается клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности, выраженным дисбалансом в иммунной системе беременной с БА, приводящим к усугублению воспаления, которое является основой патогенеза бронхиальной астмы [66].

Бронхиальная астма (БА) является мультифакториальным заболеванием со сложным патогенезом, в основе которого лежит хроническое персистирующее аллергическое воспаление бронхов и их гиперреактивность. В воспалительном процессе слизистой дыхательных путей участвуют многие клетки. Прежде всего, это тучные клетки, базофилы, лимфоциты и макрофаги [38]. Значительную роль в сенсibilизации организма играют CD4-лимфоциты (Т-хелперы). Под воздействием аллергенных стимулов происходит активация и их пролиферация в Th2-субпопуляции с последующим выделением ими цитокинов, индуцирующих продукцию общих и специфических IgE. Активация Th2-лимфоцитов одновременно сопровождается образованием и выделением провоспалительных цитокинов IL-4 и IL-5, ГМ-КСФ, индуцирующих развитие воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей [14].

Цитокины – это сигнальные молекулы, играющие ключевую роль в иммунной системе в норме и при патологии [59]. Ряд цитокинов обладает способностью инициировать и стимулировать воспалительные реакции (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, IL-18, TNF- α , IFN- α , IFN- γ), тогда как другие подавляют их (IL-4, IL-10, IL-13) [88, 155].

В работах J.C. Kips (2001) и J. Ghaffari (2004) было показано, что при БА повышается содержание в сыворотке крови таких цитокинов как IL-1, TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18 [138, 176]. Отмечается и более высокий уровень ряда цитокинов при обострении и тяжелом течении астмы, что позволяет использовать этот показатель для оценки эффективности лечения и индивидуализации патогенетической терапии. Впрочем, некоторые авторы не получили убедительных доказательств корреляции между сывороточным уровнем цитокинов (IL-4, IL-5, IL-8, IFN- γ) и обострением заболевания [37]. Есть противоречия в ряде работ и в оценке направленности сдвигов для некоторых цитокинов: повышение, снижение, без изменений [70]. В исследовании Е.Л. Лазуткиной (2012) установлено, что концентрации IL-6, IL-8 возрастают более значительно по мере усугубления тяжести БА. Содержание TNF- α напротив, оказалось сниженным у пациентов с тяжелым течением заболевания.

В отличие от изменений в системе провоспалительных цитокинов, по мере усугубления тяжести заболевания в сыворотке крови больных было выявлено снижение содержания противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 [21].

Подобные изменения цитокинового профиля можно наблюдать у беременных женщин с преэклампсией. В исследовании S.Y. Lau (2013) и С. Xie (2011) показано повышение материнского циркулирующего TNF- α , и уровней IL-6 и IL-10 у беременных женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией [87, 179]. Также имеются данные о том, что при беременности, осложненной преэклампсией, имеется повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) и снижение уровня противовоспалительных (IL-4, IL-10). Наиболее выраженные изменения уровней наблюдались при умеренной преэклампсии. При тяжелой преэклампсии наблюдалось снижение концентрации противовоспалительных IL-4, IL-10 [115].

В исследовании D. Cemgil Arıkan (2012) представлены данные о том, что беременность, осложненная преэклампсией, связана с повышением системных воспалительных реакций Th1-типа, и снижением Th2-типа по сравнению с нормальной беременностью. Уровень IL-8 и С-реактивного белка (CRP) были значительно выше в группе беременных с преэклампсией, по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью [157].

1.6 Лечение бронхиальной астмы в период беременности

Согласно современным рекомендациям по лечению бронхиальной астмы, предпочтительным является назначение адекватной терапии заболевания на этапе подготовки к беременности [75]. Однако степень тяжести бронхиальной астмы может изменяться в период беременности [31], в связи с чем должен меняться и характер лечения, а своевременная коррекция терапии зачастую затруднена в связи с тем, что некоторые женщины не обращаются за медицинской помощью в течение нескольких первых недель беременности [97].

Прежде всего, у беременных пациенток, страдающих бронхиальной астмой, важно оценить выраженность симптомов заболевания, которая и определяет тактику лечения (таблица 2) [130].

Таблица 2 – Классификация БА в зависимости от тяжести симптомов

Классификация астмы в зависимости от тяжести симптомов			
Класс	Течение астмы	Критерии	Терапия
1.	Интермиттирующая	Симптомы 1-2 раза в неделю	Симптоматическая терапия «по требованию» (бета-агонисты короткого действия), базисной терапии не требуется
2.	Легкая персистирующая	Симптомы чаще, чем 2 раза в неделю, но реже чем каждый день. Ночные симптомы раз в месяц или более	Симптоматическая терапия «по требованию» (бета-агонисты короткого действия); базисная терапия одним препаратом (ингаляционные кортикостероиды). Альтернативная терапия теофиллины замедленного высвобождения или кромоны, или ингибиторы лейкотриеновых рецепторов)
3.	Средней тяжести персистирующая	Симптомы ежедневно. Ночные симптомы реже 14 раз в месяц	Симптоматическая терапия «по требованию» (бета-агонисты короткого действия); базисная терапия фиксированной комбинацией бета-агониста длительного действия и ингаляционного глюкокортикостероида (альтернативная терапия – то же, см. выше)
4.	Тяжелая персистирующая	Симптомы ежедневно. Ночные симптомы чаще 14 р/месяц	Симптоматическая терапия «по требованию» (бета-агонисты короткого действия); базисная терапия более чем двумя препаратами (ингаляционные кортикостероиды и бета-агонисты длительного действия плюс теофиллины замедленного высвобождения или ингибиторы лейкотриеновых рецепторов)

Ведение беременных пациенток с бронхиальной астмой включает в себя:

1. Мониторинг функции лёгких.
2. Ограничение факторов, вызывающих приступы.
3. Обучение пациенток.
4. Подбор индивидуальной фармакотерапии.

У пациенток с персистирующей формой бронхиальной астмы следует контролировать такие показатели, как пиковая скорость выдоха – ПСВ (должна быть не менее 70% от максимальной), объём форсированного выдоха (ОФВ₁), регулярно проводить спирометрию [175].

Вне зависимости от тяжести симптомов важнейшим принципом ведения беременных пациенток с бронхиальной астмой является ограничение воздействия факторов, вызывающих приступы. При исключении воздействия внешних факторов возможно снижение потребности в препаратах [149]. Ступенчатая терапия подбирается с учётом состояния пациентки, целью оптимизации лечения является поддерживающая терапия минимально эффективной дозой лекарственных препаратов [104].

Обязательное условие лечения соматического заболевания в период беременности – безопасность и максимальная эффективность. Во всем мире широко пользуются следующими категориями риска применения лекарственных препаратов при беременности, разработанными Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами – FDA (Food and Drug Administration). Лекарственные средства категории А – с доказанной безопасностью приема в период беременности. Категория В – препараты, которые принимались ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод. Категория С – тератогенное или эмбриотоксическое действие показано на животных, контролируемые исследования на людях не проводились. Категория D – доказанное тератогенное действие у человека. Противоастматических лекарственных средств категории А

в настоящее время не существует из-за неэтичности проведения контролируемых клинических испытаний у беременных [184].

Для купирования приступов предпочтительно использование селективных β_2 -адреномиметиков. Сальбутамол, наиболее часто применяемый для этих целей, относится к категории C по классификации FDA. В отдельных исследованиях имеются указания на то, что сальбутамол в высоких дозах может вызывать тахикардию, гипергликемию у матери и плода [96, 163]. Однако, по данным L. Bakhireva et al. (2005), использование β_2 -агонистов короткого действия в период беременности не вызывает повышения риска рождения маловесных детей, новорожденных с недостаточным весом для их гестационного возраста или серьезных врожденных аномалий развития [101]. В исследованиях S. Eltonsy (2011), M. Schatz (2004) также не обнаружено связи приема β_2 -агонистов короткого действия в первом триместре беременности с повышением риска аномалий развития у новорожденных [126, 169].

Беременным женщинам с интермиттирующей астмой, у которых возникает необходимость приёма β_2 -агонистов короткого действия более 2 раз в неделю, должна быть назначена базисная терапия. Согласно международным рекомендациям при персистирующем течении бронхиальной астмы назначение базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия является обязательным. Наиболее изученными из группы β_2 -агонистов длительного действия являются сальметерол и формотерол. Отсутствие тератогенного действия β_2 -агонистов длительного действия, используемых в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами у беременных женщин, к настоящему времени считается доказанной [86, 126]. В докладе экспертов NAEPP (2007) в качестве более длительно применяющегося при беременности препарата рекомендуется назначение сальметерола [149]. Категория безопасности по FDA для сальметерола и формотерола – C. Однако в исследовании B. Cossette (2014) получены данные, позволяющие сделать заключение о равной эффективности и безопасности назначения сальметерола и формотерола при беременности [160]. Имеются также данные по применению

этих препаратов при угрозе прерывания беременности и отсутствию их негативного влияния на уровень гормонов плацентарного комплекса [53].

Ингаляционные глюкокортикостероиды являются препаратами первого ряда при лечении астмы, так как применение этой группы препаратов позволяет максимально быстро добиться контроля над симптомами БА. К настоящему времени в большинстве исследований получены результаты, подтверждающие необходимость использования ИГКС при персистирующем течении бронхиальной астмы в период беременности [98, 103, 142]. В целом, авторы большинства исследований пришли к заключению о том, что ИГКС безопасны для беременных и не влияют на внутриутробное развитие, в том числе, на функцию надпочечников плода [127]. Несмотря на это, пациентки склонны избегать приема или уменьшать дозы этих препаратов в период беременности, несмотря на наличие симптомов бронхиальной астмы [142]. Наиболее полно было изучено действие на мать и плод препарата будесонид. Наблюдательное исследование 2 968 матерей, которые использовали будесонид во время беременности, не выявило снижения гестационного возраста, веса и длины тела новорожденных, повышения частоты антенатальной смертности [153]. Мета-анализ исследований по безопасности применения будесонида в период беременности, проведенный С. Christensson (2008) показал, что лечение данным препаратом не было связано с повышенным риском адреналового криза, наличия переломов костей у плода, уменьшением длины тела при рождении и осложнениями в период беременности [111]. Исследование, включившее наблюдение за 65 000 беременными и их детьми до семилетнего возраста подтвердило безопасность использования ИГКС матерями в период беременности [134]. Несмотря на то, что наибольшее число исследований проведено в отношении препарата будесонид, нет доказательств того, что назначение других ИГКС в период беременности является опасным. Результаты исследования В. Cosette (2014) показали, что течение и исходы беременности не различаются у пациенток, получавших будесонид и флутиказон [160]. В результате мета-анализа влияния других ИГКС на перинатальные исходы значимых различий также не получено

[158]. Таким образом, использование других ингаляционных кортикостероидов возможно у пациенток, которые успешно применяли их до наступления беременности, особенно, если принять во внимание утверждение, что смена препарата может нарушить контроль астмы [149]. Не рекомендуется отмена или резкое снижение дозы ИГКС, так как практически у всех пациенток это приводит к усилению симптомов БА, особенно во II триместре беременности [54].

Все глюкокортикостероиды для перорального применения относятся к категории С по классификации безопасности FDA. При необходимости системного применения глюкокортикостероидов предпочтение следует отдавать препаратам преднизолона, так как доказанным считается более низкое проникновение данного препарата через плацентарный барьер [33]. Пероральное и парентеральное назначение преднизолона производится у пациенток с тяжелым течением БА, когда ингаляционные формы введения препарата недостаточны для достижения контроля заболевания. В экспериментальных исследованиях были получены данные, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии парентерального введения глюкокортикостероидов на развитие плода, особенно на ранних сроках беременности [152]. Так, введение дексаметазона беременным овцам и мышам приводило к снижению массы плода [94]. Исследования на крысах показали, что парентеральное введение глюкокортикостероидов может нарушать плацентарное кровообращение за счет снижения объема капилляров плаценты [171]. Число исследований, связанных с побочными эффектами применения системных кортикостероидов у больных бронхиальной астмой в период беременности, достаточно велико [101, 117]. Отмечено, что при пероральном применении ИГКС во время беременности повышается риск развития преэклампсии и преждевременных родов, однако невозможно полностью исключить действие других факторов, способных повлиять на развитие данных осложнений: это тяжесть течения БА и недостаточный контроль заболевания [169, 170, 177]. В соответствии с современными рекомендациями использование этой группы препаратов возможно при тяжелом течении бронхиальной астмы для снижения риска внутриутробной гипоксии плода [130].

Использование теофиллина при бронхиальной астме во время беременности ограничено целым рядом факторов. Сама по себе беременность увеличивает метаболизм теофиллина, что приводит к уменьшению его концентрации в крови. Теофиллин в рекомендованных дозах (концентрация в сыворотке крови 5-12 мкг/мл), согласно современным рекомендациям, является альтернативой ингаляционным глюкокортикостероидам у беременных пациенток с лёгкой персистирующей астмой. В качестве дополнительной терапии он может использоваться при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания [149]. Учитывая значительное снижение клиренса теофиллина в III триместре беременности должно проводиться динамическое исследование концентрации теофиллина в крови. Также необходимо учитывать, что теофиллин свободно проходит через плаценту. При его применении в высоких дозах незадолго до родов у новорождённого возможна тахикардия, а при длительном применении – развитие синдрома отмены [73]. Использование данного препарата у беременных ограничено также и тем, что в некоторых исследованиях имеются указания на возможное повышение риска преэклампсии и преждевременных родов на фоне терапии теофиллином [131].

Кромогликат натрия и недокромил относятся к категории безопасности В по классификации FDA. Однако эффективность их у беременных пациенток по сравнению с ингаляционными глюкокортикоидами существенно ниже, в связи с чем их назначение в период гестации не рекомендуется [149].

1.7 Особенности течения беременности и родов при бронхиальной астме

На первых этапах изучения течения беременности у женщин, страдающих бронхиальной астмой, было получено множество доказательств негативного действия этого заболевания на мать и плод. В результате многочисленных исследований было показано, что пациентки с БА имеют более высокий риск

целого ряда осложнений беременности и родов. К этим осложнениям относятся преэклампсия, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода, снижение массы тела новорожденных [122, 144, 166, 175, 178]. Беременные с тяжелым течением заболевания подвержены им наиболее часто [101, 102, 107]. В исследовании V.E. Murphy (2005) было показано, что тяжелые осложнения, требующие медицинского вмешательства, возникают среди 8% беременных женщин с легкой астмой, 47% – с астмой средней степени тяжести и 65% – у пациенток с тяжелой астмой [173].

Осложнения беременности могут возникать на любом сроке гестации. У пациенток, страдающих БА, частота раннего токсикоза по данным различных исследований, составляет от 13,8% [30] до 36,5% [46], преэклампсии – от 18,9% [81], 22,8% [45] до 31,9% при контролируемом течении и 69% при неконтролируемом течении БА [30].

Частота угрозы прерывания беременности у пациенток с БА составляет, по данным разных авторов, от 13,8% [30], 28% [25], 35,8% [45], до 48% случаев [61]. Преждевременные роды, по данным В.И. Купаева (2004), наблюдаются в 6,8% случаев контролируемой БА и в 7,2% при неконтролируемом течении БА [30]. Имеются сообщения о большей частоте преждевременных родов – 19,2% у пациенток с обострением БА в третьем триместре [42]. В мета-анализе исследований, посвященных влиянию бронхиальной астмы на течение беременности, опубликованном V.E. Murphy в 2011 году, было показано значительное повышение риска развития преэклампсии (до 50%) и незначительное (1,5%) повышение риска преждевременных родов у пациенток с этим заболеванием. Авторами отмечено также повышение риска рождения доношенных детей с низкой массой тела на 46% и риска рождения детей с массой тела несоответствующей гестационному возрасту на 22% [86]. Но преимущественно нарастание частоты данных осложнений (в три раза) отмечено в группе женщин, которые перенесли тяжелое обострение заболевания во время беременности. J.A. Namazy et al. (2013) отмечено более выраженное снижение веса новорожденных по отношению к гестационному возрасту и более

низкий вес доношенных детей у женщин с бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелого течения, чем у пациенток с легкой астмой [124]. Учитывая тот факт, что обострения заболевания в период беременности достоверно чаще отмечаются у больных, страдающих бронхиальной астмой тяжелого течения, можно предположить наличие зависимости весоростовых показателей новорожденных от тяжести течения этого заболевания [86, 102]. Однако в исследовании, проведенном в Финляндии, не было получено различий в массе тела детей, матери которых перенесли обострение бронхиальной астмы в период беременности, с весоростовыми характеристиками новорожденных от матерей без обострения заболевания на фоне гестации [177].

Одним из наиболее распространенных и серьезных осложнений второй половины беременности является преэклампсия. В патогенезе преэклампсии особое место отводится эндотелиальной дисфункции, активации тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза, циркуляторным расстройствам и вазоконстрикции. Неполная инвазия цитотрофобласта приводит к неправильной перестройке спиральных артерий, что в итоге приводит к неполноценности сосудистой сети системы «мать-плацента-плод» и клиническим проявлениям преэклампсии [110].

В настоящее время преэклампсия является одной из самых актуальных проблем акушерства из-за сложности патогенеза, отсутствия ранних и достоверных диагностических критериев, целесообразных мер профилактики и лечения, высокого показателя материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, больших экономических затрат на проведение интенсивной терапии [68, 108]. Преэклампсия – это осложнение физиологически протекающей беременности, которое на протяжении многих лет занимает 2-3 место в структуре причин материнской и перинатальной смертности, а также заболеваемости женщин [34]. При этом отмечается рост тяжелых, а также малосимптомных и атипично протекающих форм, являющихся причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [12, 15, 84]. По данным последних лет, генетическая предрасположенность, влияющая на развитие преэклампсии,

может составлять до 50% всех факторов риска, причем патология может наследоваться как по женской, так и по мужской линии. Отмечено, что вероятность преэклампсии в семье достоверно выше, если оба супруга родились в результате осложненной данной патологией беременности [4]. Также имеются данные, что для женщин, страдавших преэклампсией во время первой беременности, риск ее повторения повышается в 12 раз, а у пациенток, отмечавших во время первой беременности повышение АД при последующей беременности вероятность развития преэклампсии в 2-4 раза выше [20].

1.8 Допплерометрия плацентарного комплекса

В настоящее время принято считать, что ключевым звеном патогенеза преэклампсии являются изменения функционального состояния эндотелия. Он, в свою очередь, является важным эндокринным органом и синтезирует вещества, необходимые для контроля свертывания крови и фибринолиза, регуляции сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости и т.д. [6, 49, 118]. Повреждающее действие на эндотелий при преэклампсии могут оказывать различные субстанции плазмы: растворимые протеины (эндотелиальные антитела, антифосфолипидные антитела, цитокины и др.), перекиси липидов и липопротеины низкой плотности, форменные элементы крови (тромбоциты и нейтрофилы), микрочастицы плацентарной мембраны и некоторые тяжелые металлы. Однако одним из главных механизмов повреждения эндотелия при преэклампсии считается усиление процессов ПОЛ, приводящее к образованию перекисей липидов и свободных радикалов, дефициту клеточных антиоксидантных ферментов, нарушению баланса между оксидантами и антиоксидантами в пользу первых и к развитию «оксидативного стресса». «Оксидативный стресс» снижает защитные функции сосудистого эндотелия: вазодилататорную, антиагрегантную и барьерную, что сопровождается циркуляцией в крови множества маркеров

активации эндотелия: тромбксана A2, эндотелина 1, простациклина, фактора Виллебранда, фибронектина, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора, эндотелиального релаксирующего фактора, циркулирующих клеток эндотелия [60, 84, 93, 135].

Нарушение баланса между сосудорасширяющими (простациклин, эндотелиальный релаксирующий фактор – ЭРФ) и сосудосуживающими (тромбксан A2, эндотелин 1) веществами при повреждении эндотелия является ведущим фактором развития гипертензии при преэклампсии. Происходит снижение секреции простациклина, ЭРФ и увеличение продукции тромбксана A2 и эндотелина. Эндотелиальная дисфункция способствует нарушению маточно-плацентарного кровообращения: изменение продукции простациклина и тромбксана A2 приводит к увеличению периферического сопротивления в маточно-плацентарном бассейне. Эндотелины оказывают констрикторное действие на плацентарные сосуды и сосуды пуповины, а также способствуют нарушению кровотока в сосудах маточно-плацентарного бассейна за счет гипертонуса матки, поскольку миометрий обладает повышенной чувствительностью к ним [84, 164].

Особый интерес вызывает вопрос о взаимовлиянии БА и преэклампсии. Так, в исследовании S. Siddiqui (2008), установлен тот факт, что после родов у женщин, перенесших преэклампсию, наблюдалась гиперреактивность дыхательных путей [174]. Имеются также данные о том, что у детей старшего возраста, родившихся от матерей, перенесших преэклампсию во время беременности, повышен риск аллергической сенсibilизации и развития аллергического риноконъюнктивита [109, 116].

По данным G.R. Williamson et al. (2017), изучивших осложнения беременности и родов у беременных с БА, частота развития гестационной гипертензии, преэклампсии, эклампсии достоверно выше у женщин с БА по сравнению с пациентками без этого заболевания [183]. В отечественной литературе авторы связывают развитие преэклампсии у беременных с БА с интенсивностью аллергического воспаления при обострении, плохом контроле

и отсутствии адекватной базисной терапии БА [30, 78]. Однако в исследовании L. Blais (2014), в котором оценивались данные 41 660 беременностей, не было выявлено повышения риска развития гестационной гипертензии с нарастанием тяжести течения БА [106].

Происходящие при преэклампсии изменения на организменном, органном, тканевом и клеточном уровнях, связанные с эндотелиальной дисфункцией, в большинстве случаев приводят к развитию плацентарной недостаточности.

Плацентарная недостаточность (ПН) – клинический синдром, обусловленный морфологическими и функциональными изменениями в плаценте и проявляющийся нарушением роста и развития плода, его гипоксией, которые возникают в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные изменения состояния беременной. В основе данного синдрома лежат патологические изменения в плодово-и/или маточно-плацентарном комплексе с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. При этом нарушаются транспортная, трофическая, эндокринная, метаболическая, антитоксическая функции плаценты, что служит основой патологии плода и новорожденного [28, 151, 172].

Степень тяжести и сроки реализации плацентарной недостаточности обусловлены началом и степенью дезадаптации эндотелиальной системы, активацией иммунопатологических реакций в плаценте. Эти реакции проявляются запрограммированной клеточной гибелью лимфоцитов, индуцированной трофобластом. Также в реализации плацентарной недостаточности играет роль изменение регуляции клеточной пролиферации и децидуализация стромальных клеток [10].

Одним из наиболее значимых патогенетических факторов, приводящих к развитию ФПН, является недостаточность инвазии цитотрофобласта. Это приводит к тому, что уже с ранних сроков беременности снижается объем материнской крови, поступающей к плаценте [52, 95]. Следует учитывать, что система кровоснабжения матки является лишь частью общей системы кровообращения организма женщины. Определенную роль в снижении

интенсивности кровотока в маточно-плацентарных сосудах играют также низкая локализация плаценты, артериальная гипотензия, пороки сердца у беременных и снижение сократительной активности миокарда [28, 76].

Частота выявления ПН достаточно высока (24-46%) и не имеет тенденции к снижению [128]. По данным А.Н. Стрижакова (2012) ПН приводит к увеличению таких осложнений, как ante- и интранатальная гибель плода, младенческой заболеваемости и смертности, неблагоприятных отдалённых последствий у ребёнка [63]. Перинатальная смертность при выраженной плацентарной недостаточности составляет среди доношенных новорожденных 10,3%, среди недоношенных – 49% [48].

Недостаточность антиоксидантной защиты организма больной БА беременной также является сопутствующим фактором для развития и прогрессирования плацентарной недостаточности. В одной из работ, посвященных изучению антиоксидантного статуса беременных с БА, было выявлено увеличение активности антиоксидантных ферментов в плаценте по сравнению с беременными без БА [112]. Также было установлено, что у пациенток, страдающих БАСТ и БАТТ, на поздних сроках беременности выше концентрация общих каротиноидов и других пищевых антиоксидантов по сравнению с беременными с БАЛТ и с физиологическим течением гестации. В то же время, при низких уровнях антиоксидантов в циркулирующей крови у этих беременных отмечены более низкие антропометрические показатели новорожденных: масса тела при рождении, окружность головки [123]. Это, по-видимому, свидетельствует об усилении антиоксидантных резервов организма беременной, страдающей БА, в условиях оксидативного стресса. По данным Е.Г. Шиляевой (2012) у беременных с БА и хронической плацентарной недостаточностью отмечено достоверное снижение электрофоретической подвижности эритроцитов по сравнению со здоровыми беременными (диагностически значимое снижение количества подвижных эритроцитов оценивается как <40%) [82]. В исследовании Т.М. Mayhew (2008) были обнаружены значительные различия в плацентарном кровообращении у здоровых

беременных и беременных с различной степенью тяжести течения БА. Основные изменения возникали в капиллярах в пределах одной ворсинки. У беременных со среднетяжелым и тяжелым течением БА отмечалось уменьшение длины, калибра и объема капилляров [145].

При плацентарной недостаточности прогрессирование морфофункциональных изменений в плаценте приводит к формированию синдрома задержки развития плода (СЗРП), нередко сочетающегося с гипоксией [2, 185]. При СЗРП опасность для здоровья и жизни плода обусловлена полиорганной недостаточностью. Механизмы формирования полиорганной недостаточности у плода практически не изучены, но существует точка зрения, что имеющаяся при этом эндотелиальная дисфункция лежит в основе целого ряда заболеваний, манифестирующих во взрослом возрасте [27].

Основной причиной внутриутробной гипоксии плода и СЗРП является плацентарная дисфункция. Патофизиологическими механизмами формирования ПН является ишемия и генерализованная дисфункция эндотелия, приводящая к гиповолемии. При этом снижается перфузия органов с увеличением чувствительности сосудов к прессорным агентам и с уменьшением поступления кислорода к плоду [11, 89]. Ведущее значение в становлении маточно-плацентарного кровотока, обеспечении его постоянства имеют гестационные изменения спиралевидных артерий. При прогрессировании неосложненной беременности происходит расширение просвета артерий. При патологии эти изменения неполноценные или отсутствуют, что обусловлено недостаточной активностью эндоваскулярной инвазии цитотрофобласта, который в норме, в период в 8-18 неделю гестации, лизирует эластический каркас спиральных артерий и обуславливает многократное расширение их просвета. Это сопровождается повышением в них сопротивления току крови, уменьшением объема материнской крови, гипоксией, гибелью микроворсинок эпителия, нарушением гемостаза, тромбозами в межворсинчатом пространстве, обширными ишемическими инфарктами и нарушением реологических свойств крови плода и плодовой гемодинамики [65].

Многолетний опыт практической работы кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета и отдела детской патологии ГПАБ позволил предложить классификацию поздней плацентарной недостаточности, которая на протяжении многих лет успешно используется в работе всех перинатальных отделений Санкт-Петербурга [56]:

1. Компенсированное состояние. Определяется зрелый тип ворсин и умеренная гиперемия ворсинчатого хориона, инволютивно-дистрофические изменения выражены незначительно.
2. Острая плацентарная недостаточность. Ворсины зрелые. Компенсаторные реакции представлены васкуляризацией ворсин и синцитио-капиллярных мембран. Проявлениями острой недостаточности является диффузная гиперемия, которая обусловлена парезом сосудов, многочисленными очагами кровоизлияний и ретроплацентарными гематомами.
3. Хроническая компенсированная недостаточность. При гистологическом исследовании выявляются умеренно выраженные инволютивно-дистрофические изменения и компенсаторно-приспособительные реакции.
4. Хроническая недостаточность с острой декомпенсацией. На фоне умеренно выраженных инволютивно-дистрофических изменений и компенсаторно-приспособительных реакций отмечаются острые очаговые нарушения кровообращения, которые проявляются парезом сосудов и кровоизлияниями.
5. Хроническая субкомпенсированная недостаточность. Наиболее существенным признаком является увеличенная масса плаценты при нормальных или пониженных антропометрических показателях новорожденного. При слабых инволютивно-дистрофических изменениях отмечаются диффузные или очаговые изменения созревания ворсин (эмбриональные, промежуточные незрелые и зрелые ворсины). Компенсаторные реакции представлены утолщенными синцитио-капиллярными мембранами.
6. Хроническая декомпенсированная недостаточность. Размеры плаценты уменьшены, имеются очаговые уплотнения, большое количество кальцификатов и инфарктов. Инволютивно-дистрофические изменения

значительно выражены и представлены большим количеством фибриноида, псевдоинфарктами, кальцинозом, склерозом ворсин и редукцией сосудов, при слабо выраженных компенсаторно-приспособительных реакциях с преобладанием клеточных.

Первичная плацентарная недостаточность сопровождается возникновением врожденных пороков развития плода, неразвивающейся беременностью, самопроизвольным выкидышем [9, 47, 139].

Вторичная плацентарная недостаточность развивается на фоне сформировавшейся плаценты при сроке беременности более 16 недель [47, 137]. Основными причинами вторичной плацентарной недостаточности являются экстрагенитальные заболевания (нарушение жирового обмена, гипертоническая болезнь, пороки сердца, сахарный диабет, заболевания почек и мочевыводящих путей), инфекционные заболевания, а также осложнения беременности (преэклампсия, угроза прерывания беременности, иммуноконфликтная беременность) [47, 48].

В настоящее время основным клиническим методом диагностики плацентарной недостаточности при беременности является ультразвуковая фетометрия и доплерометрия кровотока в сосудах функциональной системы мать-плацента-плод. Комплексное ультразвуковое исследование включает в себя фетометрию, плацентографию, оценку количества и качества околоплодных вод, доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, артерии и вене пуповины, внутриплацентарных сосудах, аорте плода, средней мозговой артерии, венозном протоке и нижней полой вене плода [16]. Сопротивление току крови от тела плода по артериям пуповины (основным сосудам, исследуемым при доплерометрии) косвенно отражает внутриплацентарное сопротивление, поскольку сосуды плаценты являются единственным периферическим звеном для артерии пуповины [57, 119].

Внедрение в клиническую практику современных ультразвуковых приборов, основанных на принципе Доплера, дало возможность неинвазивного измерения скоростей кровотока в сосудах плода, пуповины и маточной артерии.

Эти исследования могут выявить ранние и тонкие нарушения плацентарной функции [62]. Известно, что в патогенезе повышения сопротивления кровотоку в маточных артериях лежит неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии [35], нарушенная маточная перфузия, что, в конечном счете, приводит к гипоксии в межворсинчатом пространстве с вторичной вазоконстрикцией артериол ворсин. Это, в свою очередь, обуславливает повышение сосудистой резистентности артерии пуповины плода [121].

Существует два метода оценки доплерограмм кровотока в исследуемом сосуде – количественный и качественный анализ. Количественная оценка кровотока в сосудах плода с помощью доплерометрии подвержена определенным ошибкам, связанным в первую очередь с измерением диаметра сосуда. При качественном исследовании кровотока основное значение имеет не абсолютная величина скорости движения крови, а соотношение между скоростями кровотока в различные фазы сердечного цикла. При качественном анализе кривых скоростей кровотока в акушерской практике вычисляются индексы, в основе которых лежит соотношение следующих параметров: максимальная систолическая скорость кровотока и конечная диастолическая скорость. Наиболее информативными принято считать систолодиастолическое отношение (S/D : отношение максимальной систолической и конечной диастолической скоростей кровотока) и индекс резистентности (RI : отношение разницы между систолической и конечной диастолической скоростями к максимальной систолической скорости кровотока), отражающие сосудистое сопротивление периферической части сосудистого русла [62].

Основными показаниями для проведения доплерографического исследования кровотока в маточных артериях и сосудах плода являются: преэклампсия, гипертоническая болезнь, резус-сенсibilизация, заболевания почек, сахарный диабет у матери, внутриутробная задержка развития плода, перенашивание беременности, преждевременное созревание плаценты [39].

По мере прогрессирования беременности наблюдается снижение показателей резистентности маточных артерий (при неосложненном течении

беременности на 30%). Снижение величин качественных показателей кровотока в маточных артериях обусловлено уменьшением сопротивления потоку крови в маточно-плацентарном бассейне вследствие физиологических гестационных изменений в стенках спиральных артерий, которые происходят при инвазии трофобласта. Это, в свою очередь, приводит к деструкции стенки спиральных артерий. В результате этого оболочка сосудов оказывается полностью лишенной гладкомышечных элементов и становится нечувствительной к действию различных эндогенных прессорных агентов. При беременности, осложненной развитием плацентарной недостаточности и СЗРП, наблюдается повышенная резистентность маточных артерий, что, вероятно, отражает нарушение нормального механизма инвазии трофобласта. Кровоток характеризуется снижением диастолического компонента, высокими показателями индекса резистентности [29, 64].

В артериях пуповины происходит снижение показателей резистентности и повышение диастолического компонента кровотока. Это связано с интенсивным ростом терминального сосудистого русла плодовой части плаценты, развитием васкуляризации концевых ворсин и с увеличением объема циркулирующей крови и повышением системного артериального давления плода. Таким образом, снижение резистентности направлено на обеспечение адекватного газообмена и снабжение плода питательными веществами в условиях его интенсивного роста [40]. При плацентарной недостаточности и СЗРП плода в артериях пуповины происходит снижение конечной диастолической скорости кровотока, что проявляется повышением периферического сосудистого сопротивления плодовой части плаценты. Повышение сопротивления обуславливает нарушение условий газообмена между плодово-плацентарной и маточно-плацентарной гемоциркуляцией, приводя к гипоксемии и гиперкапнии плода. Гемодинамика в средней мозговой артерии плода при неосложненном течении беременности характеризуется средним уровнем периферического сосудистого сопротивления, имеющим тенденцию к повышению со сроком гестации. При ПН и СЗРП I степени в 20,5% наблюдений отмечается снижение показателей

периферического сопротивления кровотоку в СМА, при ПН и СЗРП II-III степени в 50% наблюдений. При длительно существующей кислородной недостаточности в головном мозгу плода происходят нарушения микроциркуляторных процессов, отек головного мозга. В результате этого и повышается резистентность сосудов [50].

Таким образом, доплерометрическое исследование кровотока в маточной артерии и сосудах плода является высокоинформативным методом оценки кровообращения в системе мать-плацента-плод, имеет диагностическое и прогностическое значение.

Глава 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

Для выполнения диссертационной работы в женской консультации № 8 с 2013 по 2016 год находилось под наблюдением и обследовано в динамике 110 беременных женщин, страдающих различной степенью тяжести БА. Группу сравнения составили 20 беременных, не страдающих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями.

Возраст пациенток с бронхиальной астмой в среднем составил $29,1 \pm 0,49$. Распределение по возрастным группам было следующим (рисунок 1):

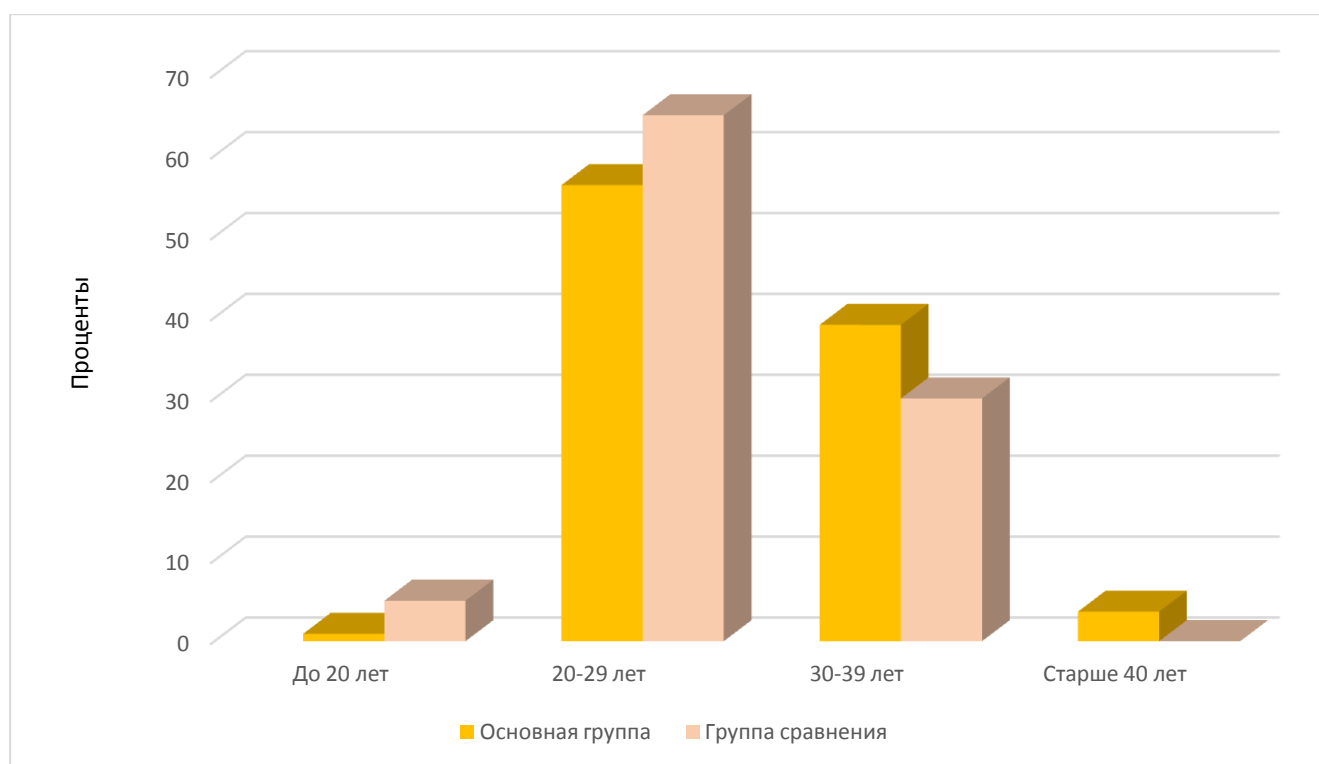


Рисунок 1 – Распределение больных по возрастным группам.

Обращает на себя внимание тот факт, что более трети беременных относилось к старшей возрастной группе.

В группе сравнения большая часть женщин относилась к группе 20-29 лет (65%), 1 беременная (5%) входила в группу до 20 лет и 30% в группу 30-39 лет.

2.1 Акушерско-гинекологический статус пациенток исследованных групп

В группе больных бронхиальной астмой было 50 первобеременных, 60 – повторно беременных. У 34 (56,66%) предыдущая беременность закончилась срочными родами, 26 (43,34%) женщин имели осложненный акушерско-гинекологический анамнез (искусственный аборт, самопроизвольный выкидыш, внематочная беременность, антенатальная гибель плода). Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациенток с легким интермиттирующим течением бронхиальной астмы было всего 25% повторнобеременных, в то время, как при БАЛТ(п) их было уже вдвое больше (52,38%), а при БАСТ+БАТТ – 59,62%. Также необходимо отметить, что частота прерывания беременности путем искусственного аборта была выше в группе больных с БАЛТ(п) по сравнению с группой БАСТ+БАТТ (36,36% и 25,8% соответственно). Антенатальная гибель плода произошла у 1 пациентки с БАЛТ(п) и у 2 пациенток с БАСТ+БАТТ. Самопроизвольные выкидыши произошли у 3 женщин с БАЛТ(п) – (13,64%) и 3 пациенток с БАСТ+БАТТ (9,68%). Внематочная беременность была только у 1 пациентки (4,55%) с БАЛТ(п).

В группе сравнения было восемь первобеременных и 12 (60%) повторнобеременных пациенток. Предыдущая беременность закончилась срочными родами у 6 (50,0%) женщин. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез имели 6 (50,0%) пациенток. У 1 женщины произошла антенатальная гибель плода, искусственное прерывание беременности – у 3 (25,0%) пациенток, самопроизвольный выкидыш – у 2 (16,67%) женщин (таблица 3).

Таблица 3 – Исходы предыдущих беременностей в зависимости от тяжести БА и в группе сравнения

Группы пациентов	Срочные роды		Аntenатальная гибель плода		Искусственный аборт		Самопроизвольный выкидыш		Внематочная беременность	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего n=60 (54,55%)	34	56,66± 6,397	3	5± 2,81	16	26,67± 5,71	6	10± 3,87	1	1,67± 1,65
БАЛТ(и) n=4 (25%)	4	100	0	0	0	0	0	0	0	0
БАЛТ(п) n=22 (52,38%)	10	45,45± 10,48	1	4,55± 4,44	8	36,36± 10,26	3	13,64± 7,32	1	4,55± 4,44
БАСТ + БАТТ n=31 (59,62%)	20	64,52± 8,75	2	6,45± 4,41	8	25,8± 7,51	3	9,68± 5,31	0	0
Группа сравнения n=12 (60%)	6	50± 14,43	1	8,33± 7,98	3	25± 12,5	2	16,67± 10,76	0	0

При анализе исходов предыдущих беременностей у беременных с БА в различных возрастных группах было выявлено, что наибольшее число случаев искусственного прерывания беременности – 9 (33,33%) и самопроизвольных выкидышей – 4 (14,81%) приходилось на возраст 20-29 лет. Срочные роды в анамнезе чаще встречались в возрастной группе 30-39 лет – 19 (65,52%) родов. В возрастной группе старше 40 лет у женщин не было осложнений предыдущих беременностей, и у всех 4 пациенток (100,0%) беременность в прошлом закончилась срочными родами (таблица 4).

Таблица 4 – Исходы предыдущих беременностей в зависимости от возраста у беременных с БА

Возрастные группы	Срочные роды		Аntenатальная гибель плода		Искусственный аборт		Самопроизвольный выкидыш		Внематочная беременность	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 20 лет (n= 0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-29 лет (n=27)	11	40,74 ±6,34	2	7,41± 3,38	9	33,33± 6,09	4	14,81± 4,59	1	3,7± 2,43
30-39 лет (n=29)	19	65,52 ±8,83	1	3,45± 3,39	7	24,14± 7,95	2	6,9± 4,71	0	0
Старше 40 лет (n=4)	4	100	0	0	0	0	0	0	0	0

Среди больных бронхиальной астмой в прошлом были диагностированы следующие виды урогенитальных инфекций: уреаплазмоз, микоплазмоз, хламидиоз и кандидозный кольпит. Также в анамнезе у обследованных пациенток отмечалась генитальная герпесвирусная инфекция и носительство вируса папилломы человека. Частота встречаемости хронических урогенитальных инфекций не различалась в группах по возрасту, тяжести течения бронхиальной астмы, среди перво- и повторно беременных и составила в целом 35,45%. В группе сравнения хронические урогенитальные инфекции были выявлены среди первобеременных у 4 женщин, среди повторно беременных – у 3 пациенток, что составило 35%.

При анализе возраста начала менструаций в группах больных бронхиальной астмой были выявлены определенные различия. Так, средний возраст менархе у больных со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы был достоверно ($p<0,05$) выше, чем у больных с легким течением заболевания. В группе сравнения средний возраст менархе составил 13,2 года (таблица 5).

Таблица 5 – Средний возраст менархе у пациенток исследованных групп

Показатели	БАЛТ(и) (n=16)	БАЛТ(п) (n=42)	БАСТ + БАТТ (n=52)	Группа сравнения (n=20)
Средний возраст менархе, лет	12,81±0,68	12,69±1,01	14,73±0,95*	13,2±0,79
Примечание – * – $p < 0,05$.				

Различные виды нарушений цикла существенно реже отмечались в группе пациенток с БАЛТ(и) и в группе сравнения (рисунок 2).

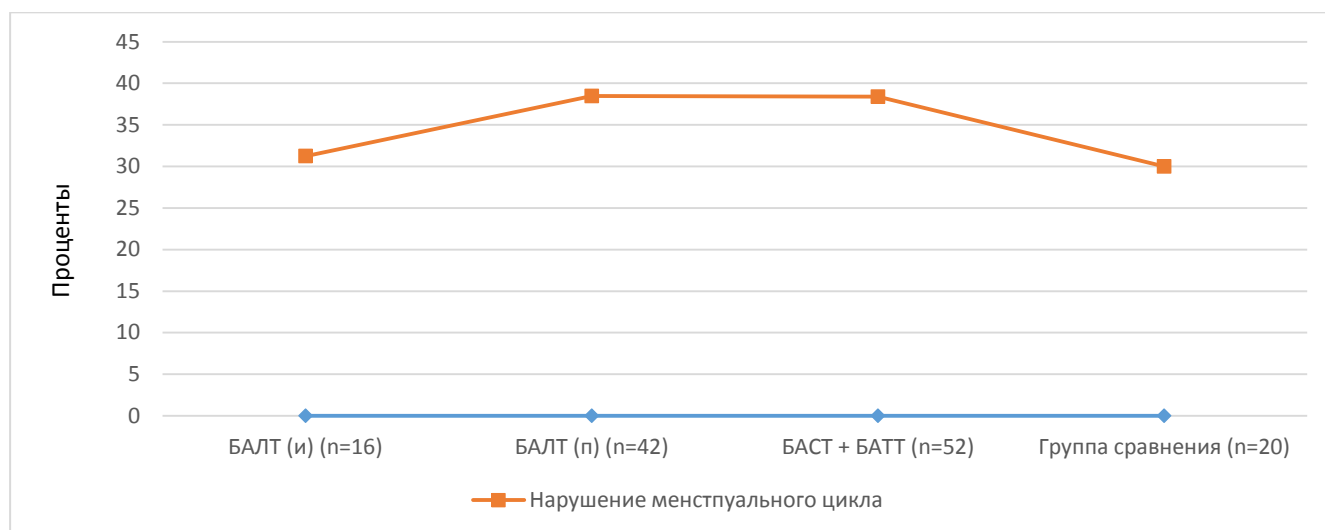


Рисунок 2 – Частота встречаемости нарушения менструального цикла у пациенток исследованных групп.

Суммируя полученные данные, надо отметить, что преобладающее число обследованных женщин были повторно беременными как в основной группе, так и группе сравнения. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез реже диагностировался у пациенток в основной группе, по сравнению с группой сравнения. При этом большее число женщин с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом относились к старшей возрастной группе. Средний возраст менархе у больных со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы был достоверно выше.

2.2 Особенности течения бронхиальной астмы в период беременности у пациенток основной группы

Анализ распределения пациенток по степени тяжести и контролируемости БА показал, что у преобладающего числа беременных отмечалось легкое течение заболевания (БАЛТ) – 49,09%, из них у 12 беременных (10,91%) отмечалось интермиттирующее течение БА, у 42 человек (38,18%) – персистирующее. Дебют бронхиальной астмы в период беременности произошел у 4 пациенток (3,64%), в дальнейшем течение заболевания было легким, что позволило нам включить эту подгруппу в группу больных с легким эпизодическим течением бронхиальной астмы. Средняя степень тяжести течения заболевания (БАСТ) отмечена в 43,64% и только у 4 женщин отмечалось тяжелое течение (БАТТ). В связи с небольшим числом больных бронхиальной астмой тяжелого течения в дальнейшем эта группа анализировалась вместе с группой пациенток со среднетяжелым течением заболевания (группа БАСТ+БАТТ) (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение больных по формам и тяжести течения бронхиальной астмы

Бронхиальная астма. Распределение по тяжести и контролируемости	Абс.	% во всей группе больных БА	% в группе по тяжести течения БА
Дебют	4	3,64±1,79	–
БАЛТ(и) всего (n=12)	12	10,91±2,97	–
БАЛТ(п) всего (n=42)	42	38,18±4,63	–
БАЛТ(п) контролируемая	21	19,09±3,75	50±7,72
БАЛТ(п) неконтролируемая	21	19,09±3,75	50±7,72
БАСТ(п) всего (n=48)	48	43,64±4,73	–
БАСТ(п) контролируемая	33	30±4,37	68,75±6,69

Продолжение таблицы 6

Бронхиальная астма. Распределение по тяжести и контролируемости	Абс.	% во всей группе больных БА	% в группе по тяжести течения БА
БАСТ(п) неконтролируемая	15	13,64±3,27	31,25±6,69
БАТТ всего (n=4)	4	3,63±1,78	–
БАТТ контролируемая	1	0,91±0,9	25±21,65
БАТТ неконтролируемая	3	2,73±1,55	75±21,65

Следует отметить, что среди женщин с БАЛТ(п) контролируемое течение заболевания было достигнуто в 50% случаев, а при БАСТ(п) у большинства беременных отмечалась контролируемая БА – 33 человека (68,75%). В группе больных бронхиальной астмой тяжелого течения у одной беременной был достигнут контроль БА, а у 3 беременных течение заболевания было не полностью контролируемым. У 9 пациенток с бронхиальной астмой персистирующего течения, несмотря на назначение адекватной терапии полного контроля достичь не удалось, что дало основание выделить их в группу трудно контролируемого течения заболевания.

Наследственная предрасположенность к бронхиальной астме и другим аллергическим заболеваниям встречалась более чем у половины обследованных беременных – в 58,18% случаев (64 пациентки), практически с одинаковой частотой у беременных с различной степенью тяжести течения заболевания (таблица 7).

Таблица 7 – Наследственные факторы у пациенток с разной степенью тяжести бронхиальной астмы

Группы пациентов	Абс.	% во всей группе больных БА	% в группе по тяжести течения БА
В целом (n=110)	64	58,18±4,7	–

Продолжение таблицы 7

Группы больных	Абс.	% во всей группе больных БА	% в группе по тяжести течения БА
БАЛТ(и) (n=16)	10	11±2,98	62,5±12,1
БАЛТ(п) (n=42)	25	22,73±3,996	59,52±7,57
БАСТ+БАТТ (n=52)	29	26,36±4,20	55,77±6,89

Согласно полученным данным, первые проявления бронхиальной обструкции пациентки отметили в возрасте от 1 года до 34 лет (в среднем – $13,1 \pm 0,9$ лет), средний возраст постановки диагноза БА был $14,45 \pm 0,97$ лет.

Тяжесть течения заболевания у большинства пациенток менялась с возрастом и перед наступлением беременности равное число женщин страдало БАЛТ(и) и БАЛТ(п) – 38 (35,85%) пациенток. БАСТ+БАТТ наблюдалась в 28,30% случаев (30 человек) (рисунок 3).

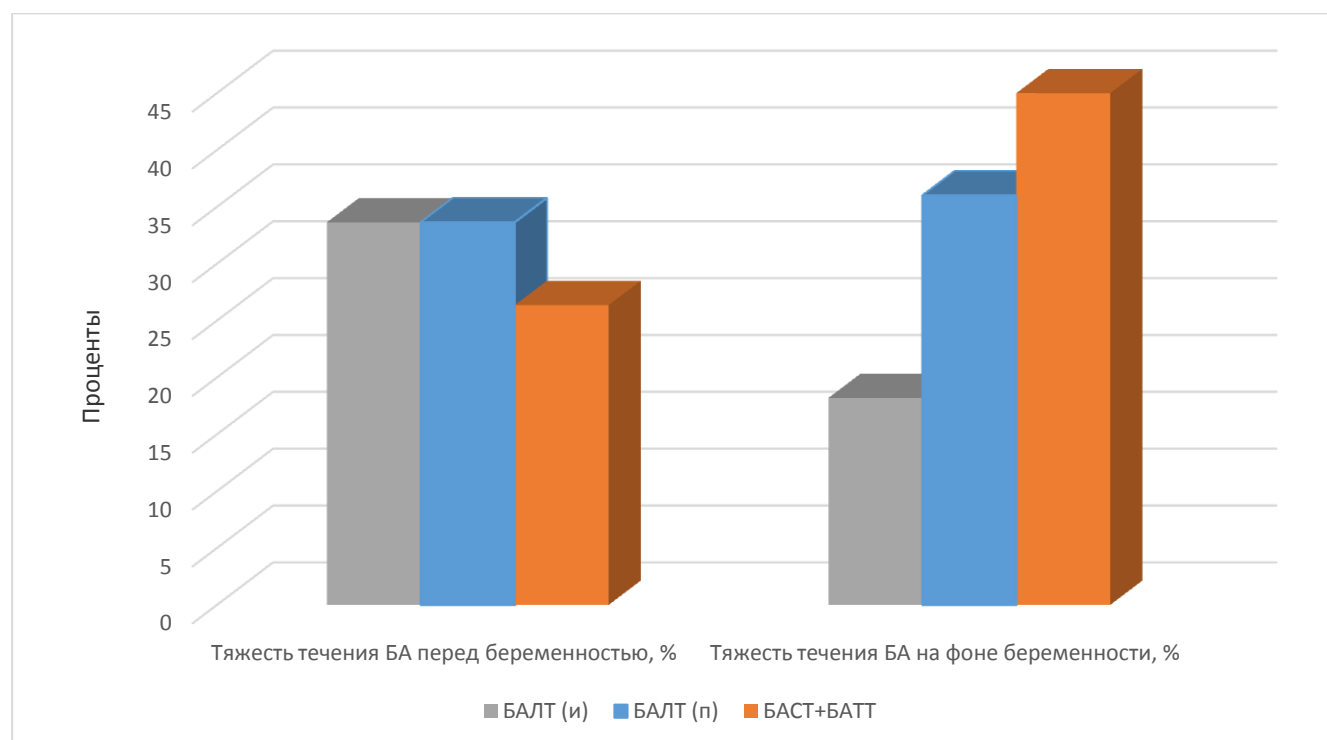
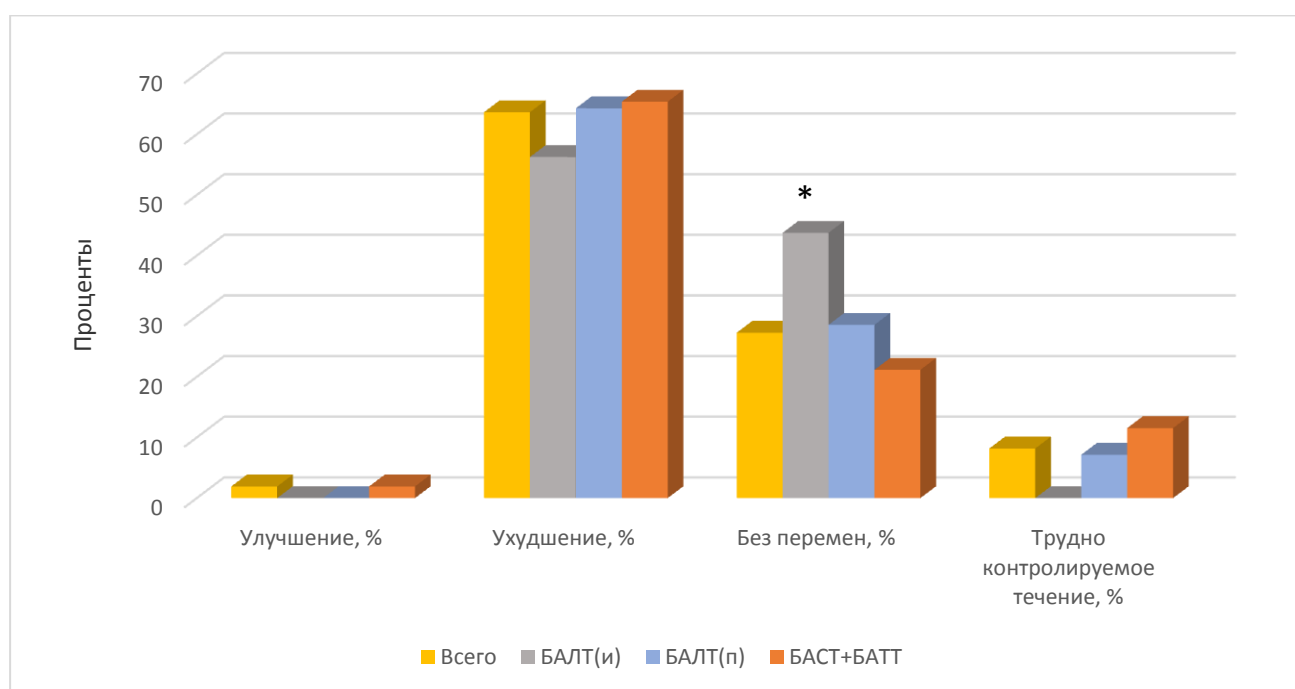


Рисунок 3 – Тяжесть течения бронхиальной астмы перед беременностью и на фоне беременности.

Ингаляционную терапию изолированно β_2 -агонистами короткого действия по требованию получали 31 (28,18%) больных, кромоны – 25 пациенток (22,73%). Базисную терапию ИГКС получали до беременности 18 пациенток (16,36%), Комбинированные препараты (ИГКС+ β_2 -агонист длительного действия) до начала беременности использовали только 10 (9,09%) женщин. Не получали терапии перед беременностью 26 женщин (23,64%). Большинство больных в первом триместре беременности снизили объем терапии или полностью ее отменили, что, по-видимому, могло повлиять на изменение характера течения заболевания в этот период (рисунок 4).



* – $p < 0,05$.

Рисунок 4 – Изменения характера течения заболевания у больных бронхиальной астмой на фоне беременности.

Полученные данные показывают, что на фоне беременности большая часть беременных женщин – 70 человек (63,64%) отметили ухудшение состояния. Изменений в самочувствии не было в 27,27% случаев (30 человек). Пациенток с трудно контролируемым течением БА было 9 (8,18%). При этом у большей части беременных с БАЛТ(и) – 56,25% (9 человек), возникло ухудшение самочувствия,

43,75% (7 пациенток) не отметили изменений. У беременных с БАЛТ(п) и БАСТ+БАТТ несколько большее число больных отметили ухудшение состояния. При бронхиальной астме легкого интермиттирующего течения по сравнению с группами БАЛТ(п) и БАСТ+БАТТ достоверно чаще ($p<0,05$) изменения в самочувствии отсутствовали. Обращает на себя внимание тот факт, что у одной пациентки с БАСТ+БАТТ выявлено улучшение состояния на фоне беременности. Трудно контролируемое течение чаще отмечалось у больных с БАСТ+БАТТ, по сравнению с БАЛТ(п).

Несмотря на ухудшение самочувствия, большинство пациенток продолжали прием β_2 -агонистов в режиме «по требованию». Семь пациенток (43,75%) с бронхиальной астмой легкого интермиттирующего течения в приеме лекарственных препаратов не нуждались. Базисную терапию ИГКС получали 19 (17,27%) пациенток, комбинированными препаратами (ИГКС/ДДБА) – 29 (26,36%) женщин (рисунок 5).

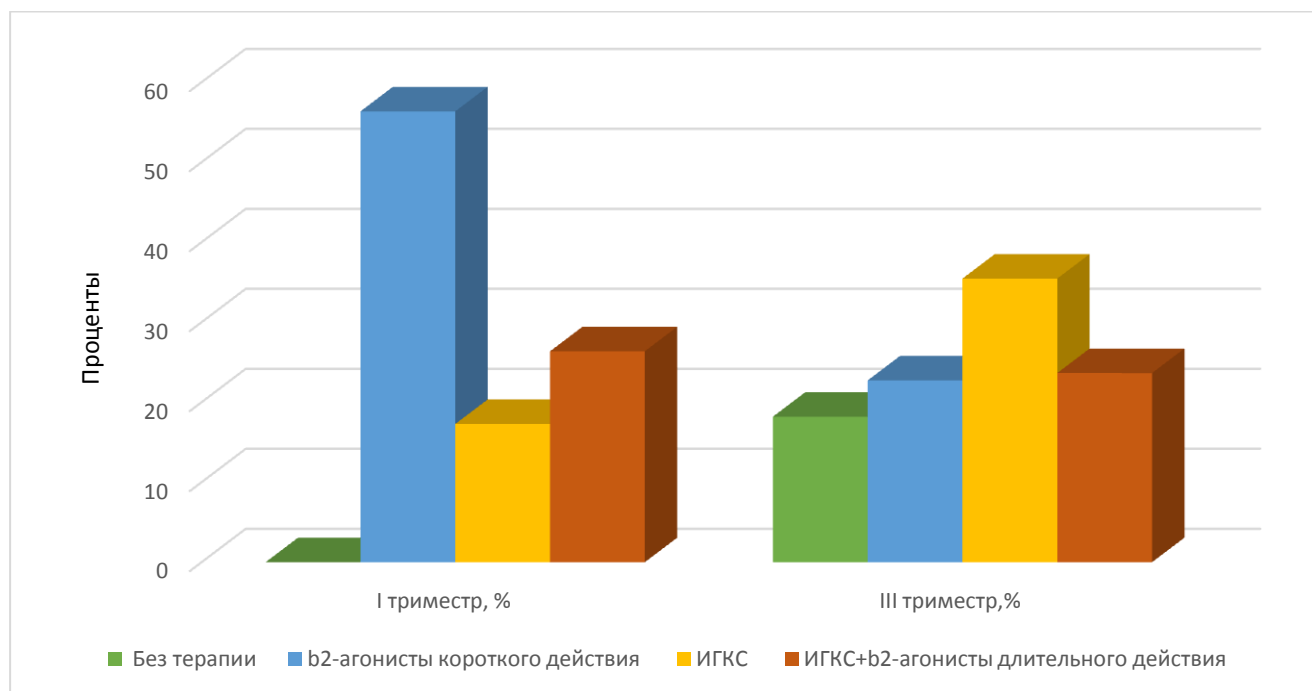


Рисунок 5 – Данные по терапии бронхиальной астмы в первом и третьем триместрах беременности.

Так как в симптоматической терапии нуждались всего 14,55% пациенток, всем больным с персистирующим течением заболевания, в большинстве, было назначено лечение ИГКС или ИГКС+ β_2 -агонистами длительного действия (ИГКС/ДДБА). Однако терапию ИГКС начали только 43,64% (48 женщин), а комбинированными препаратами – 26,36% (29 человек). При легком интермиттирующем течении заболевания рекомендовался прием β_2 -агонистов короткого действия в режиме «по требованию». В третьем триместре беременности ИГКС были назначены – 51 пациентке (46,36%), комбинированные препараты – 43 (39,09%). Однако часть больных отказалась от проведения базисной терапии в третьем триместре беременности, мотивируя отказ ухудшением самочувствия. Данные также представлены на рисунке 5.

В течение беременности отмечали симптомы аллергического ринита (АР) – 68 (61,82%) пациенток. У 40 больных (36,36%) имелись различные сопутствующие соматические заболевания. Курящими были 33 (30,0%) женщины. Стаж курения на момент начала беременности – $8,48 \pm 0,93$ лет. Из 33 человек более половины (57,6%) отказались от курения во время беременности.

Таким образом, проведенный анализ показал, что большинство женщин с БА, относилось к старшей возрастной группе. В преобладающем большинстве у беременных наблюдалось легкое эпизодическое или персистирующее течение заболевания. Более чем у половины женщин отмечалась наследственная предрасположенность к бронхиальной астме. Первые проявления обструкции в среднем наблюдались в возрасте $13,0 \pm 0,91$ лет, диагноз бронхиальной астмы был поставлен в $14,5 \pm 0,97$ лет. До наступления беременности в большинстве случаев обследованные женщины использовали ингаляционную терапию β_2 -агонистами короткого действия в режиме «по требованию» или не использовали терапию вообще. На фоне беременности большая часть пациенток отметила ухудшение состояния. После коррекции терапии на фоне беременности около 70% женщин получали адекватную базисную терапию ИГКС и комбинированными препаратами ИГКС/ДДБА.

2.3 Родоразрешение у пациенток исследованных групп

Согласно полученным нами данным, беременные с бронхиальной астмой в 89,09% случаев родоразрешились в срок, у 9 человек (8,18%) роды произошли преждевременно, у 3 (2,72%) на сроке более 42 недель. Преждевременные роды в 16,67% (7 человек) случаев наблюдались у беременных с БАЛТ(п), что более чем в четыре раза превысило частоту встречаемости этого срока родоразрешения у женщин с БАСТ+БАТТ – 3,85% (2 человека). Запоздалые роды произошли у двух женщин с БАЛТ(п) и одной – с БАСТ+БАТТ. У пациенток группы сравнения, так же, как и у беременных с БА, чаще наблюдались срочные роды (80% женщин). Преждевременные и запоздалые роды произошли в этой группе с одинаковой частотой (по 10% соответственно) (рисунок 6).

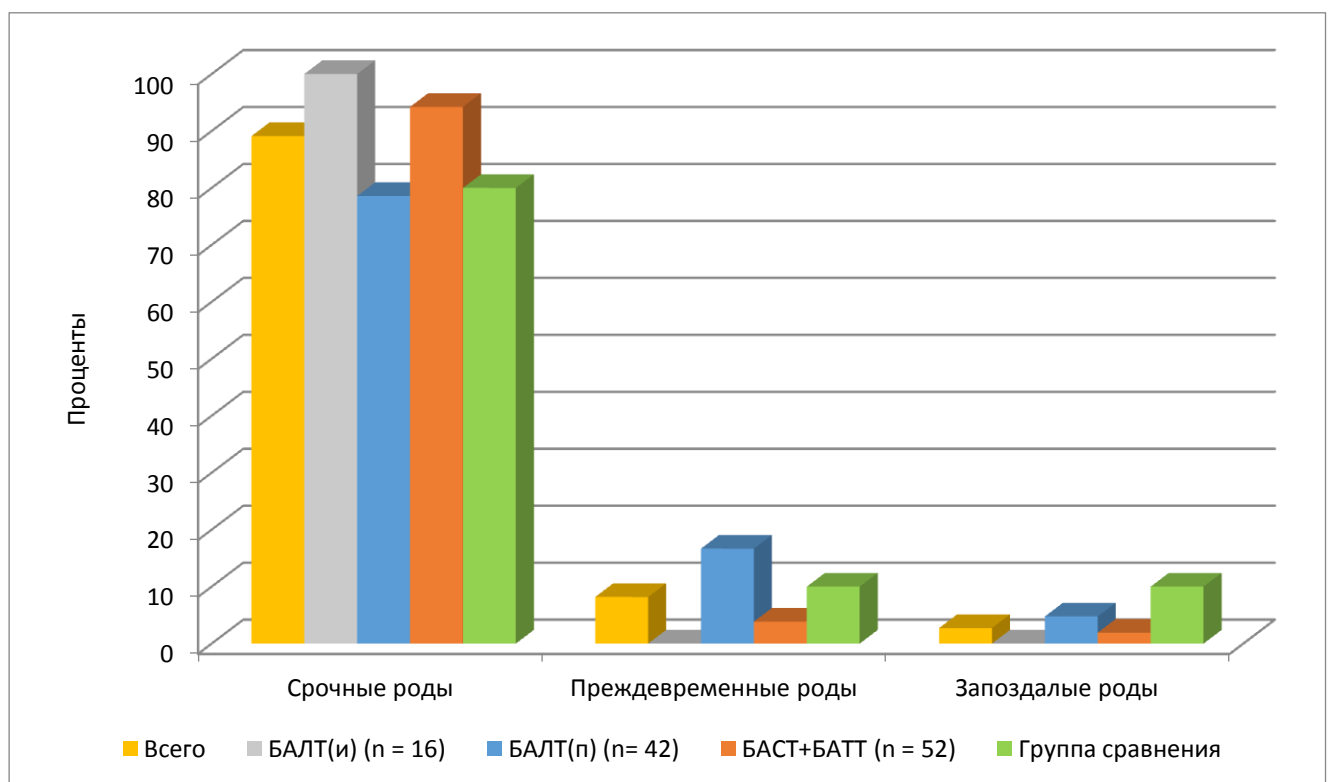


Рисунок 6 – Сроки родоразрешения у пациенток исследованных групп.

Преждевременные роды несколько чаще встречались у женщин в возрасте 20-29 лет. Роды на сроке более 42 недель у 2 пациенток (4,76%) наблюдались в группе 30-39 лет и лишь у 1 женщины (1,58%) в возрасте 20-29 лет (таблица 8).

Таблица 8 – Сроки родоразрешения в различных возрастных группах у пациенток с БА

Возрастные группы	Своевременное		Преждевременное		Запоздалое	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 20 лет (n=1)	1	100	0	0	0	0
20-29 лет (n=63)	56	88,89± 3,96	6	9,52± 3,697	1	1,58± 1,57
30-39 лет (n=42)	37	88,1± 4,996	3	7,14± 3,97	2	4,76± 3,29
Старше 40 лет (n=4)	4	100	0	0	0	0

Кесарево сечение было произведено 32 больным (29,09%) практически с одинаковой частотой пациенткам с различной тяжестью течения бронхиальной астмы. Кесарево сечение у пациенток группы сравнения было выполнено 3 женщинам, то есть в 15% случаев (таблица 9).

Таблица 9 – Частота родоразрешения путем Кесарева сечения в зависимости от степени тяжести БА и в группе сравнения

Группы пациентов	Всего	
	абс.	%
Всего (n=110)	32	29,09±4,33
БАЛТ(и) (n=16)	5	31,25±11,59
БАЛТ(п) (n=42)	12	28,57±6,97
БАСТ + БАТТ (n=52)	15	28,84±6,28
Группа сравнения (n=20)	3	15±7,98

Оперативное родоразрешение почти в 2 раза чаще встречалось у женщин в возрасте 30-39 лет, ($p<0,05$) по сравнению с группой пациенток от 20 до 29 лет, причем преобладали показания со стороны матери. В возрастной группе 20-29 лет значительно чаще отмечены показания к Кесареву сечению со стороны плода (таблица 11).

Таблица 11 – Показания к Кесареву сечению в различных возрастных группах у пациенток с БА

Возрастные группы	Всего		Показания со стороны матери			Показания со стороны плода		
	абс.	%	абс.	% ко всем	% к кесаревым сечениям	абс.	% ко всем	% к кесаревым сечениям
До 20 лет (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	0
20-29 лет (n=63)	14	22,22± 5,24	8	12,7± 4,20	57,14± 22,13	6	9,52± 3,71	42,86± 2,13
30-39 лет (n=42)	18	42,86± 7,64*	17	40,48± 7,57*	94,44± 6,61	1	2,38± 2,35	5,66± 6,67
Старше 40 лет (n=4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Примечание – * – $p<0,05$.								

Таким образом, проведенный анализ показал, что практически в 90% случаев у больных бронхиальной астмой было отмечено своевременное родоразрешение. Преждевременные роды более чем в 4 раза чаще наблюдались у беременных с легким персистирующим течением по сравнению с пациентками со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Кесарево сечение было произведено трети больным, практически с одинаковой частотой у пациенток с различной тяжестью течения бронхиальной астмы в старшей возрастной группе. Показания к оперативному родоразрешению чаще наблюдались со стороны матери.

2.4 Антропометрические показатели новорожденных в зависимости от срока родоразрешения

Было взято под наблюдение 111 детей, родившихся от матерей, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести течения (у одной женщины родилась двойня) и 20 детей, родившихся от матерей без легочных и аллергических заболеваний. Из родившихся от матерей, страдающих БА, было 54 (48,65%) мальчика и 57 (51,35%) девочек. Средний вес новорожденных составил $3\,348,29 \pm 42,45$ грамм, средняя длина тела – $51,06 \pm 0,22$ сантиметра. Новорожденные мужского пола весили в среднем $3\,393,15 \pm 60,91$ граммов, женского пола – $3\,305,79 \pm 59,17$ граммов (различия недостоверны), длина тела была соответственно $51,37 \pm 0,29$ сантиметра и $50,77 \pm 0,32$ сантиметра (различия недостоверны). Детей с весом больше 3 500 граммов было 37 (33,3%), мальчиков – 23, девочек – 14.

У матерей, без легочных и аллергических заболеваний, родилось 11 (55%) мальчиков и 9 (45%) девочек. Средний вес новорожденных составил $3\,390 \pm 56,2$ грамм, средняя длина тела $52,25 \pm 0,34$ сантиметра. Новорожденные мужского пола весили в среднем $3\,380 \pm 50$ грамм, женского пола – $3\,400 \pm 52,3$ граммов, длина тела была соответственно $51,6 \pm 0,3$ сантиметра и $52,9 \pm 0,29$ сантиметра.

Различия в сроках родоразрешения матерей новорожденных мужского и женского пола были следующие (таблица 12):

Таблица 12 – Сроки родоразрешения матерей новорожденных мужского и женского пола

Сроки родоразрешения	Мальчиков	Девочек	Всего
Срочные роды	47 (88,68 $\pm$ 3,02%)	52 (91,23 $\pm$ 2,7%)	99 (90 $\pm$ 2,86%)
Преждевременные роды	6 (11,32 $\pm$ 3,02%)	4 (7,02 $\pm$ 2,44%)	10 (9,09 $\pm$ 2,74%)
Запоздалые роды	0	1 (1,75 $\pm$ 1,25%)	1 (0,91 $\pm$ 0,91%)

Продолжение таблицы 12

Сроки родоразрешения	Мальчиков	Девочек	Всего
Группа сравнения			
Срочные роды	10 (50±11,18%)	6 (30±10,25%)	16 (80±8,94%)
Преждевременные роды	1 (5±4,87%)	1 (5±4,87%)	2 (10±6,71%)
Запоздалые роды	0	2 (10±6,71%)	2 (10±6,71%)

Срочные роды произошли в 88,68% случаев у матерей с БА младенцев мужского пола и в 91,23% – женского. В группе контроля – в 50% случаев младенцев мужского пола и в 30% женского.

Анализ среднего значения веса детей в зависимости от срока родов показал достоверные различия массы детей при срочных и преждевременных родах у матерей с БА. В группе сравнения вес детей при срочных родах не отличался по группе в целом, а при преждевременных – был несколько меньше (рисунок 7).

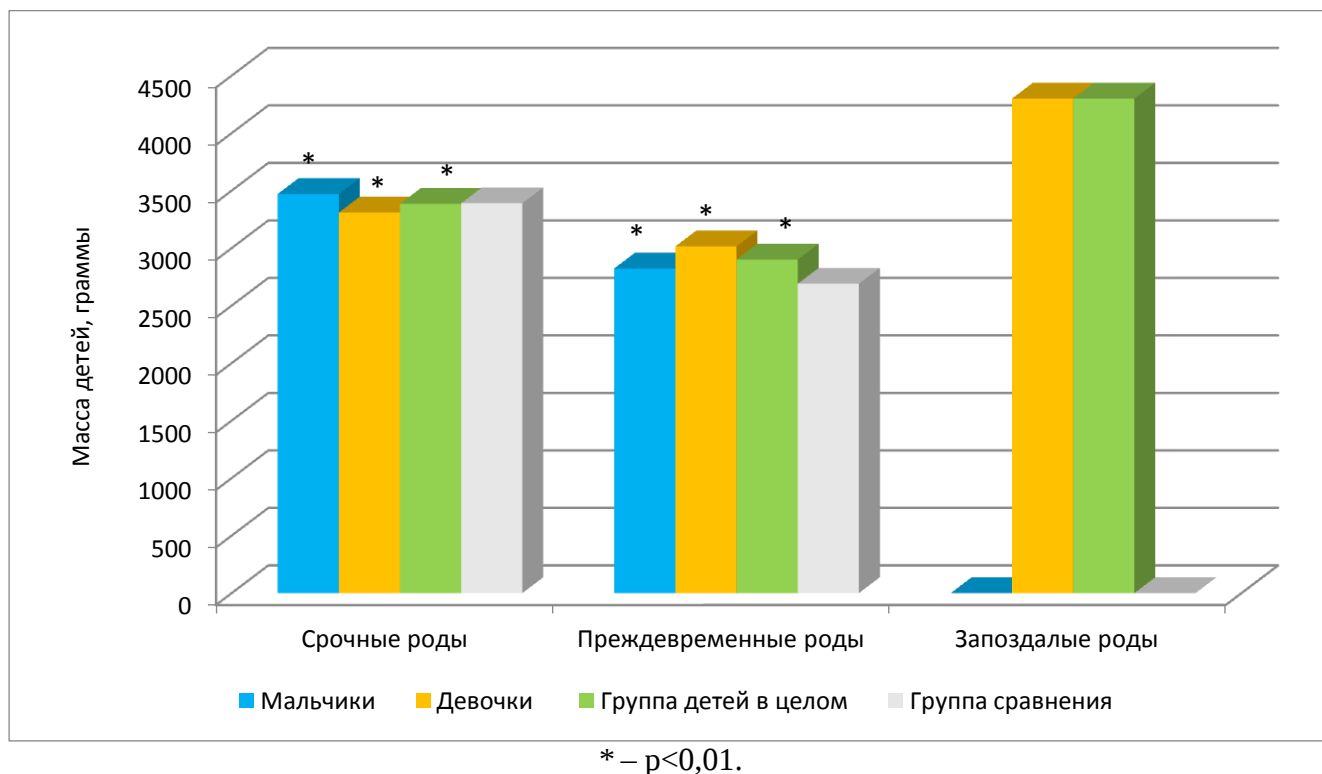


Рисунок 7 – Средние значения веса детей в зависимости от срока родов у матерей с БА и в группе сравнения.

При этом вес мальчиков был больше веса девочек в случае срочных родов, однако девочки имели большую массу тела по сравнению с мальчиками при преждевременных родах (различия достоверны). При запоздалых родах родилась одна девочка.

Детей с весом менее 2 700 граммов у матерей основной группы родилось 5, из них мальчиков – 2, девочек – 3. Обращает на себя внимание тот факт, что оба мальчика с весом менее 2 700 граммов родились в случае преждевременных родов, девочки – при срочных родах. При запоздалых родах детей с этой массой тела не было. В группе сравнения родился один мальчик с весом менее 2 700 граммов в случае преждевременных родов (таблица 13).

Таблица 13 – Число детей с весом при рождении менее 2 700 грамм у матерей основной группы при различных сроках родов

Сроки родоразрешения	Срочные роды	Преждевременные роды	Запоздалые роды
Мальчики	0	2	0
Девочки	3	0	0
Группа детей в целом	3	2	0
Группа сравнения	0	1	0

Как показывают полученные данные, длина тела детей у матерей с БА, как и в группе сравнения, значительно различалась в зависимости от срока родов. При этом различий данного показателя в зависимости от пола не наблюдалось ни в одной подгруппе (таблица 14).

Таблица 14 – Средние значения длины тела детей у матерей обследованных групп в зависимости от срока родов

Группы детей	Срочные роды	Преждевременные роды	Запоздалые роды
Мальчики	51,72±0,25	48,5±1,33	0
Девочки	50,90±0,30	48,0±1,73	55

Продолжение таблицы 14

Группы детей	Срочные роды	Преждевременные роды	Запоздалые роды
Группа детей в целом	51,29±0,20	48,3±1,00	55
Группа сравнения	51,86±0,25	46	0

Представленные результаты свидетельствуют о том, что рост и вес детей, родившихся от матерей, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести, не отличался от среднепопуляционных и группы сравнения. Однако, анализ среднего значения веса детей в зависимости от срока родов показал достоверное повышение веса девочек при преждевременных родах и веса мальчиков при срочных родах. При этом мальчики с весом менее 2 700 грамм рождались только в случае преждевременных родов, в то время как аналогичная масса тела у девочек отмечалась при срочных родах. Рост новорожденных был больше в случае срочных родов, по сравнению с преждевременными. Однако различий данного показателя в зависимости от пола не наблюдалось.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка частоты встречаемости осложнений беременности у пациенток исследованных групп

Наиболее часто встречающимся осложнением первой половины беременности был токсикоз, который отмечали 42 (38,18%) беременных женщин с БА и 4 (20%) пациентки группы сравнения. У пациенток с БАЛТ(и) – в 50% случаев (8 человек), с БАЛТ(п) – в 42,86% (18 человек), с БАСТ+БАТТ – в 29,17% (14 человек). Надо отметить, что при легком интермиттирующем и персистирующем течении БА токсикоз отметило достоверно ($p < 0,05$) большее число женщин, чем при более тяжелом течении заболевания.

Наиболее часто токсикоз беременных, представленный на рисунке 8, отмечен в возрастной группе от 20 до 29 лет – 27 (42,86%) беременных с БА и в 15% (3 человека) в группе сравнения.

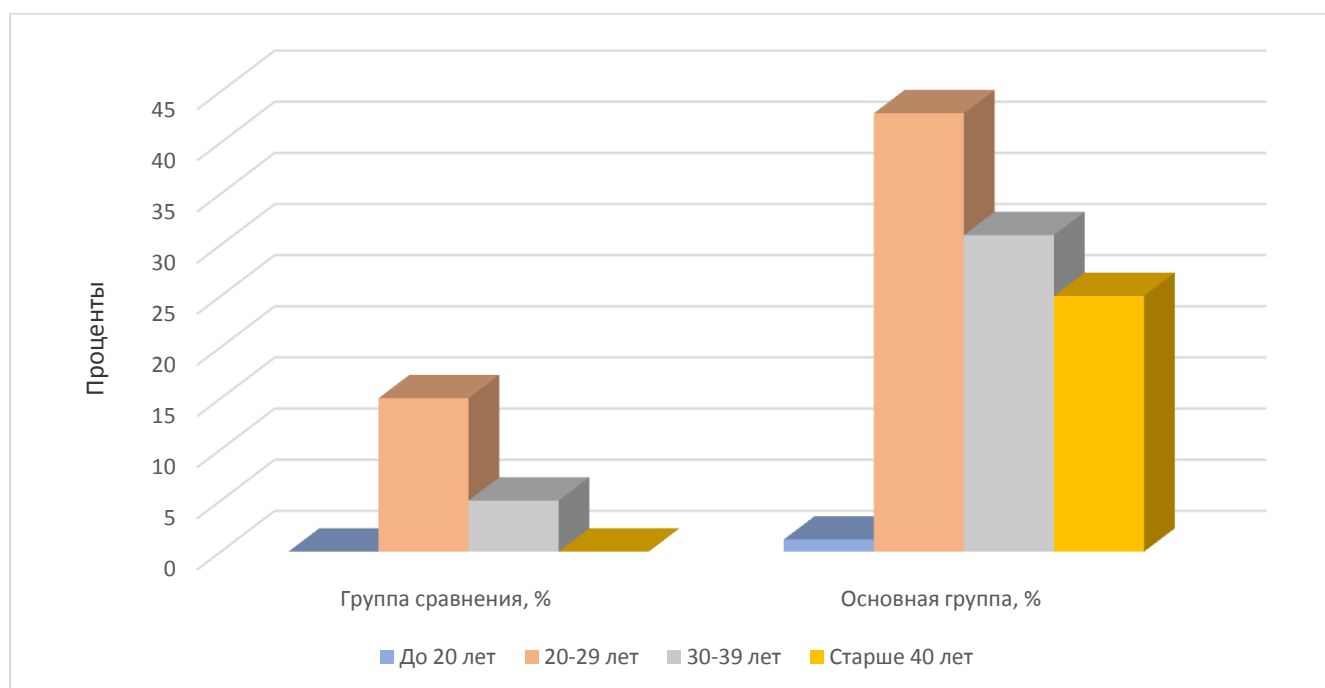


Рисунок 8 – Частота встречаемости токсикоза в зависимости от возраста пациенток.

В группе 30-39 лет данное осложнение беременности встречалось у 13 (30,95%) человек основной группы и у 5% (1 женщина) группы сравнения. При этом у пациенток группы сравнения токсикоз беременных не отмечался в возрастных группах до 20 и старше 40 лет.

Угроза прерывания беременности у больных бронхиальной астмой отмечена в I триместре в 38,18% случаев, во втором – в 23,64%, в третьем у 20,90% пациенток. На протяжении всей беременности угроза прерывания наблюдалась у 7 (6,36%) женщин. При этом у обследованных с БАЛТ(и) с большей частотой, чем при других степенях тяжести БА, была диагностирована угроза прерывания беременности во всех триместрах (I триместр – 37,5% случаев, II триместр – 25%, III триместр – 43,75%). В группе сравнения угроза прерывания беременности наблюдалась у 20% женщин. При этом у половины пациенток данное осложнение диагностировалось на протяжении всей беременности (рисунок 9).

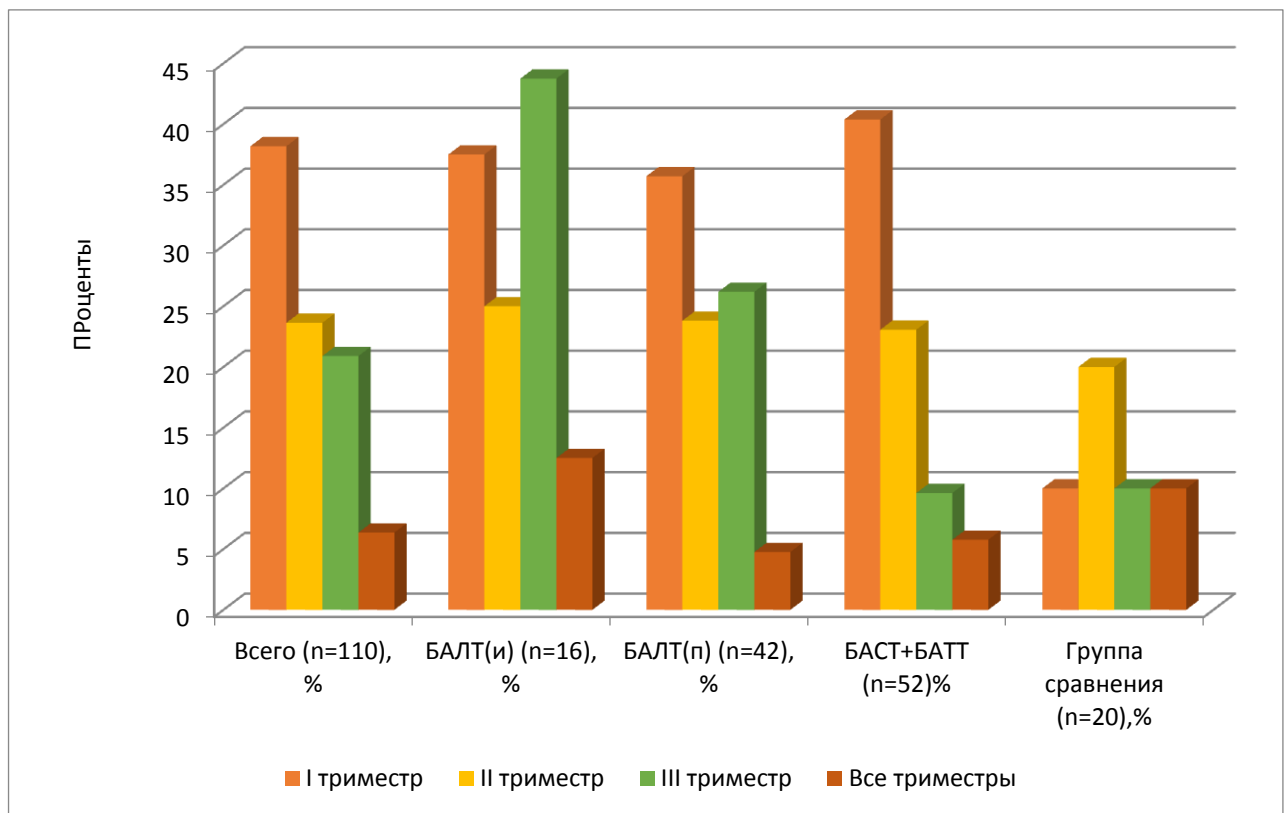


Рисунок 9 – Частота встречаемости угрозы прерывания беременности в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы и в группе сравнения.

В I триместре у беременных с БАЛТ(п), так же, как и у пациенток с БАСТ+БАТТ, угроза прерывания беременности встречалась чаще, чем во II и III триместрах беременности. У женщин с БАЛТ(п) во втором и третьем триместрах беременности угроза прерывания диагностировалась практически с одинаковой частотой. У больных с БАСТ+БАТТ чаще, чем при других степенях тяжести БА, данное осложнение беременности наблюдалось в I триместре – 40,38% (21 человек). Можно отметить, что с увеличением срока беременности у женщин данной группы происходило снижение частоты встречаемости угрозы прерывания беременности более чем в 4 раза (II триместр – 23,07%, III триместр – 9,62%). У пациенток с интермиттирующим легким течением бронхиальной астмы частота угрозы прерывания беременности снижалась во втором триместре (25%), но была самой высокой в третьем (43,75%), превышая частоту встречаемости данного осложнения по всей группе больных бронхиальной астмой в целом в два раза. Данные также представлены на рисунке 9.

При анализе частоты угрозы прерывания беременности в зависимости от возраста обнаружена несколько более частая встречаемость данного осложнения у больных в возрасте 30-39 лет (особенно в первом и третьем триместрах), по сравнению с группой пациенток в возрасте 20-29 лет (таблица 15).

Таблица 15 – Частота угрозы прерывания беременности в зависимости от возраста больных бронхиальной астмой

Возрастные группы	I триместр		II триместр		III триместр		Все триместры	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 20 лет (n=1)	1	–	0	–	1	–	0	–
20-29 лет (n=63)	22	34,92± 6,01	16	25,4± 5,48	12	19,05± 4,95	3	4,76± 2,68
30-39 лет (n=42)	19	45,24± 7,68	11	26,19± 6,78	11	26,19± 6,78	4	9,52± 4,53
Старше 40 лет (n=4)	1	25± 21,65	0	–	0	–	0	–

Отеки у обследованных женщин отмечались в I триместре в 2,73% случаев, во втором – в 7,27%, в третьем у 38,18% пациенток. На протяжении всей беременности – у 2 (1,82%) женщин. Увеличение частоты встречаемости данного осложнения закономерно происходило с увеличением срока беременности и достигало максимума в III триместре. Наиболее часто отеки наблюдались у беременных с БАЛТ(п) (47,62%). Практически с одинаковой частотой отмечено нарастание отеков при БАЛТ(и) и БАСТ+БАТТ – 31,25% и 32,69%. В группе сравнения отеки наблюдались у беременных только со II триместра беременности. Во II триместре данное осложнение наблюдалось у 5% женщин, в III – у 20% обследуемых (таблица 16).

Таблица 16 – Частота встречаемости отеков у пациенток исследованных групп

Группы пациентов	I триместр		II триместр		III триместр		Все триместры	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего (n=110)	3	2,73± 1,55	8	7,27± 2,48	42	38,18± 4,63	2	1,82± 1,27
БАЛТ(и) (n=16)	0	0	0	0	5	31,25± 1,59	0	0
БАЛТ(п) (n=42)	1	2,38± 2,35	5	11,9± 4,996	20	47,62± 7,71	1	2,38± 2,35
БАСТ+БАТТ (n=52)	2	3,85± 2,67	3	5,77± 3,23	17	32,69± 6,50	1	1,92± 1,90
Группа сравнения (n=20)	0	0	1	5± 4,87	4	20± 8,94	0	0

Частота встречаемости протеинурии беременных была невелика и отмечалась в первом и втором триместрах у единичных больных. Однако с увеличением срока беременности в группе больных с БАЛТ(и) она достигла 18,75%, и почти вдвое превысила частоту встречаемости данного осложнения у беременных с БАСТ+БАТТ – 9,62%. В группе сравнения протеинурия наблюдалась только у одной беременной в III триместре беременности (таблица 17).

Таблица 17 – Частота встречаемости протеинурии в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы и в группе сравнения

Группы пациентов	I триместр		II триместр		III триместр		Все триместры	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего (n=110)	2	1,82± 1,27	2	1,82± 1,27	13	11,82± 3,08	2	1,82± 1,27
БАЛТ(и) (n=16)	0	0	0	0	3	18,75± 9,76	0	0
БАЛТ(п) (n=42)	2	4,76± 3,29	2	4,76± 3,29	5	11,9± 4,96	2	4,76± 3,29
БАСТ+БАТТ (n=52)	0	0	0	0	5	9,62± 4,09	0	0
Группа сравнения (n=20)	0	0	0	0	1	5,0± 4,87	0	0

Повышение артериального давления у беременных с бронхиальной астмой редко встречалось в первом и втором триместрах (1,82% и 3,64% соответственно). В третьем триместре повышение давления отмечали 17,27% пациенток. Отмечено, что у беременных с БАСТ+БАТТ повышение артериального давления в третьем триместре встречалось несколько реже, чем во всех других подгруппах и группе больных бронхиальной астмой в целом. В группе сравнения происходило увеличение встречаемости данного осложнения с увеличением срока гестации (таблица 18).

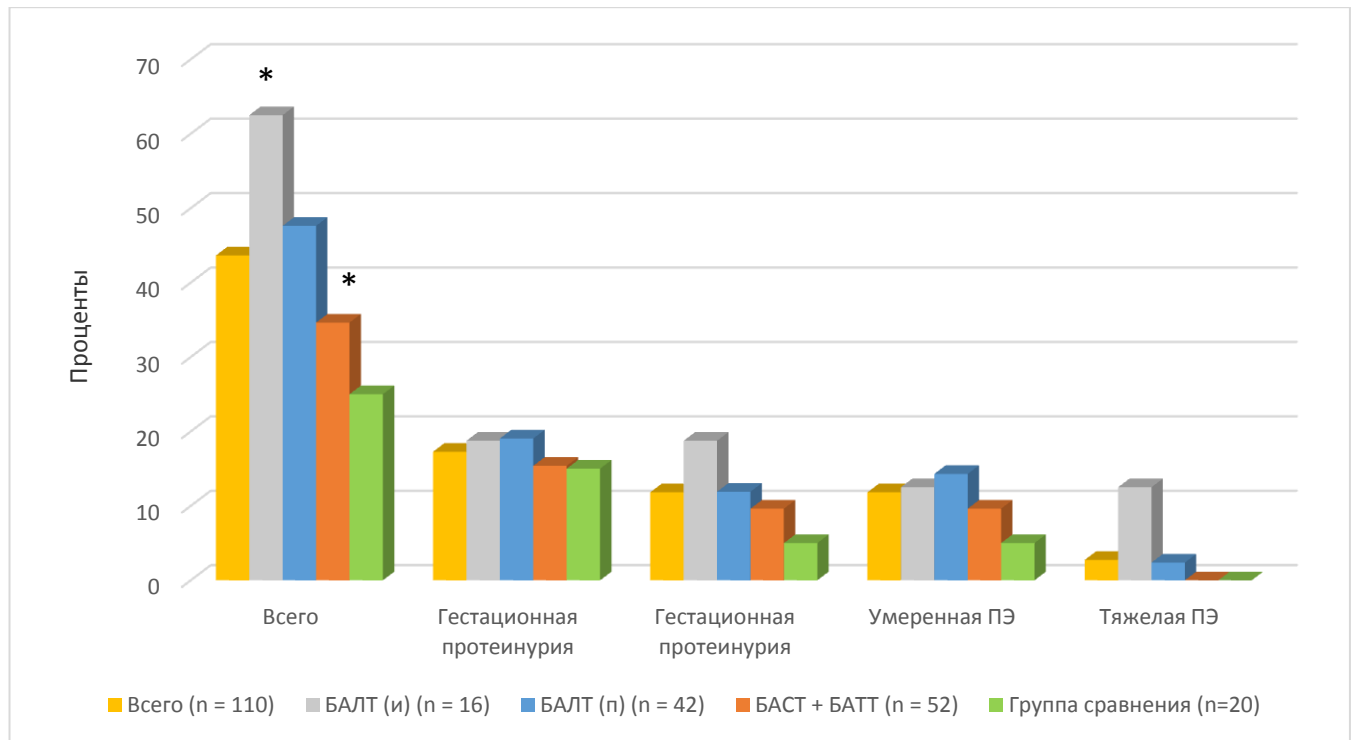
Таблица 18 – Частота встречаемости гипертензии в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы и в группе сравнения

Группы пациентов	I триместр		II триместр		III триместр		Все триместры	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего (n=110)	2	1,82± 1,27	4	3,64± 1,97	19	17,27± 3,60	2	1,82± 1,27

Продолжение таблицы 18

Группы пациентов	I триместр		II триместр		III триместр		Все триместры	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
БАЛТ(и) (n=16)	0	0	0	0	3	18,75± 9,76	0	0
БАЛТ(п) (n=42)	1	2,38± 2,35	1	2,38± 2,35	8	19,05± 6,06	1	2,38± 2,35
БАСТ+БАТТ (n=52)	1	1,92± 1,90	3	5,77± 3,23	8	15,38± 5,00	1	1,92± 1,9
Группа сравнения (n=20)	1	5,0± 4,87	2	10± 6,71	3	15,0± 7,98	1	5,0± 4,87

Наиболее серьезным осложнением второй половины беременности была преэклампсия, проявления которой разной степени тяжести были отмечены у 16 беременных с БА (14,55%). Число пациенток с явлениями преэклампсии было максимальным среди беременных с БАЛТ(и) (25%), и уменьшалось при нарастании степени тяжести течения бронхиальной астмы. Все указанные осложнения третьего триместра беременности реже встречались у пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы, при сравнении с группой пациенток, страдавших бронхиальной астмой легкого интермиттирующего течения – достоверно реже ($p < 0,05$). Умеренная ПЭ была отмечена у 11,82% обследованных (13 человек) и лишь у 3 женщин (2,73%) была диагностирована преэклампсия тяжелого течения. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с БАСТ+БАТТ тяжелая преэклампсия не была отмечена ни в одном случае. Гестационная гипертензия и гестационная протеинурия встречались чаще во всех подгруппах по сравнению с преэклампсией (рисунок 10).



* – $p < 0,05$.

Рисунок 10 – Частота встречаемости гипертензивных расстройств в третьем триместре беременности в группах по тяжести течения БА и в группе сравнения.

Несколько более часто преэклампсия наблюдалась у женщин с БА в возрасте 30-39 лет. Однако в возрастных группах 20-29 и 30-39 лет практически с одинаковой частотой наблюдались гестационная гипертензия + гестационная протеинурия и умеренная преэклампсия. Тяжелая преэклампсия отмечена у 2 пациенток в возрасте 20-29 лет, у одной в группе от 30 до 39 лет. В возрастных группах до 20 и старше 40 лет диагностировалась только гестационная гипертензия или гестационная протеинурия. Это осложнение отмечено только у одной беременной с БА в каждой группе (таблица 19).

Представленные результаты свидетельствуют о том, что токсикоз чаще наблюдался у пациенток с легким течением заболевания в средней возрастной группе. Угроза прерывания беременности у больных бронхиальной астмой чаще отмечалась в I триместре беременности. При этом у пациенток с БАЛТ(и) во всех триместрах угроза прерывания беременности наблюдалась с большей частотой, чем при других степенях тяжести БА. У беременных со среднетяжелым и тяжелым

течением заболевания с увеличением срока беременности происходило снижение частоты встречаемости угрозы прерывания беременности более чем в 2 раза.

Таблица 19 – Частота встречаемости гипертензивных расстройств в зависимости от возраста больных бронхиальной астмой

Возрастные группы	Всего		Гестационная гипертензия или гестационная протеинурия		Умеренная ПЭ		Тяжелая ПЭ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 20 лет (n=1)	1	100	1	100	0	0	0	0
20-29 лет (n=63)	25	39,68± 6,16	16	64± 6,05	7	28± 5,66	2	8± 3,42
30-39 лет (n=42)	21	50± 7,72	14	66,67± 7,27	6	28,57± 6,97	1	4,76± 3,29
Старше 40 лет (n=4)	1	25± 21,65	1	100	0	0	0	0

Данное осложнение беременности чаще диагностировалось у женщин старшей возрастной группы. Отеки у беременных с большей частотой диагностировались в III триместре беременности. С увеличением срока беременности происходило увеличение частоты встречаемости данного осложнения и достигало максимума в III триместре. Такая же закономерность была выявлена и в отношении гестационной гипертензии и гестационной протеинурии. Данные осложнения чаще встречались у женщин с легким персистирующим течением астмы, по сравнению со среднетяжелым и тяжелым течением. Преэклампсия чаще диагностировалась у пациенток с легким интермиттирующим течением, и частота ее уменьшалась при нарастании степени тяжести течения бронхиальной астмы. В нашем исследовании у пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы ни в одном случае тяжелая преэклампсия отмечена не была.

3.2 Оценка течения беременности у больных бронхиальной астмой в зависимости от характера терапии

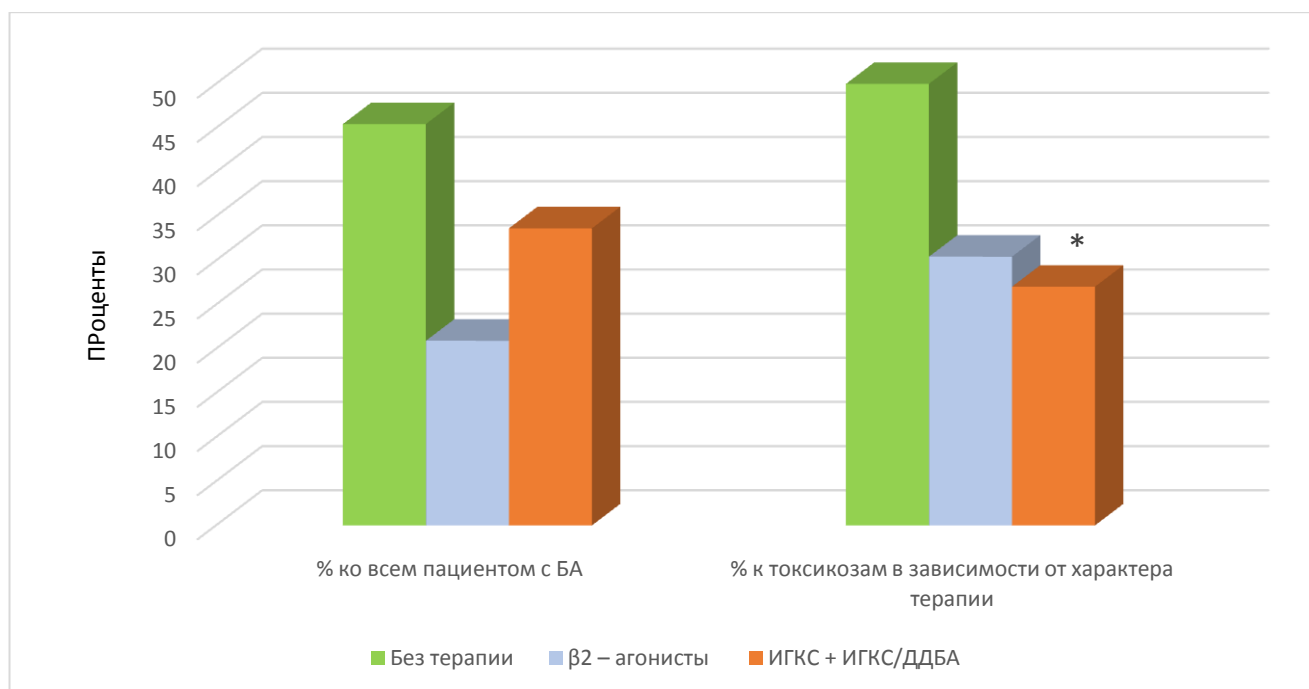
В первом триместре беременности обострение БА наблюдалось у 60 беременных (54,55%), ремиссия – у 50 женщин (45,45%).

Число пациенток, страдавших токсикозом при обострении БА, было достоверно ($p < 0,05$) больше числа больных с явлениями токсикоза, находившихся в фазе ремиссии заболевания (таблица 20).

Таблица 20 – Частота токсикоза в зависимости от обострения/ремиссии БА

Фаза обострения/ ремиссии БА	n	% ко всем пациентам с БА	Абс.	% к токсикозам в зависимости от обострения/ремиссии БА
Фаза обострения	50	45,45±4,75	26*	52±6,20
Фаза ремиссии	60	54,55±4,75	16	26,67±4,73
Примечание – * – $p < 0,05$.				

При анализе частоты развития токсикоза в зависимости от характера проводимой терапии, были получены следующие результаты: из 50 женщин с БА, не получавших какой-либо терапии в начале беременности, в половине случаев встречалась данная патология. Получали препараты, не относившиеся к группе ИГКС 23 больные БА (20,91%). Из них у 7 женщин (30,43%) наблюдался токсикоз разной степени тяжести. У пациенток, получавших ИГКС+ИГКС/ДДБА, токсикоз первой половины беременности диагностировался в 27,03% (10 женщин), что было достоверно ($p < 0,05$) реже по сравнению с группой больных, не принимавших каких-либо лекарственных препаратов. Таким образом, наиболее часто был отмечен токсикоз беременных в группе женщин, не получавших терапии (вдвое чаще, чем в группе, получавшей препараты, содержащие ИГКС) (рисунок 11).



* – $p < 0,05$.

Рисунок 11 – Частота встречаемости токсикоза
в зависимости от характера терапии БА.

Было проведено сравнение частоты встречаемости угрозы прерывания беременности в различных триместрах в зависимости от наличия обострения БА в первом триместре беременности. С увеличением срока гестации частота угрозы прерывания беременности уменьшалась. Однако, как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии, данное осложнение беременности встречалось практически с одинаковой частотой в каждом триместре (таблица 21).

Обращает на себя внимание тот факт, что при анализе встречаемости данного осложнения суммарно во II и III триместрах при обострении БА, угроза прерывания беременности наблюдалась в 2 раза чаще, чем при ремиссии заболевания (таблица 21).

Таблица 21 – Частота угрозы прерывания беременности в зависимости от обострения/ремиссии БА

Фаза обострения/ ремиссии БА	n	I триместр		II триместр		III триместр	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фаза обострения	50	10	20±5,66	4	8±3,84	2	4±2,77
Фаза ремиссии	60	11	18,33±4,995	5	8,33±3,57	3	5±2,81
Фаза обострения	50	3	6±3,36	3	6±3,36	4	8±3,84
Фаза ремиссии	60	3	5±2,81	2	3,33±2,32	5	8,33±3,57

Анализ характера лечения пациенток с БА в сопоставлении с частотой развития угрозы прерывания беременности выявил значительно большую частоту встречаемости этого осложнения в группе больных, которым не проводилось лечение (66,0%), по сравнению с пациентками, получавшими препараты, содержавшие ИГКС ($p<0,05$). Встречаемость угрозы прерывания беременности у больных, получавших терапию группой препаратов, не содержащих ИГКС, отмечена в 52,17% случаев. В первом триместре данное осложнение наблюдалось с одинаковой частотой у женщин, получавших ИГКС и β_2 -агонисты (21%). Частота угрозы прерывания беременности снижалась с развитием беременности во всех группах, но в совокупности по второму и третьему триместру достоверно ($p<0,05$) чаще диагностировалось у беременных, которым в первом триместре проводилось лечение β_2 -агонистами по сравнению с группой, получавшей адекватную базисную терапию (21,74% и 8,11% соответственно) (рисунок 12).

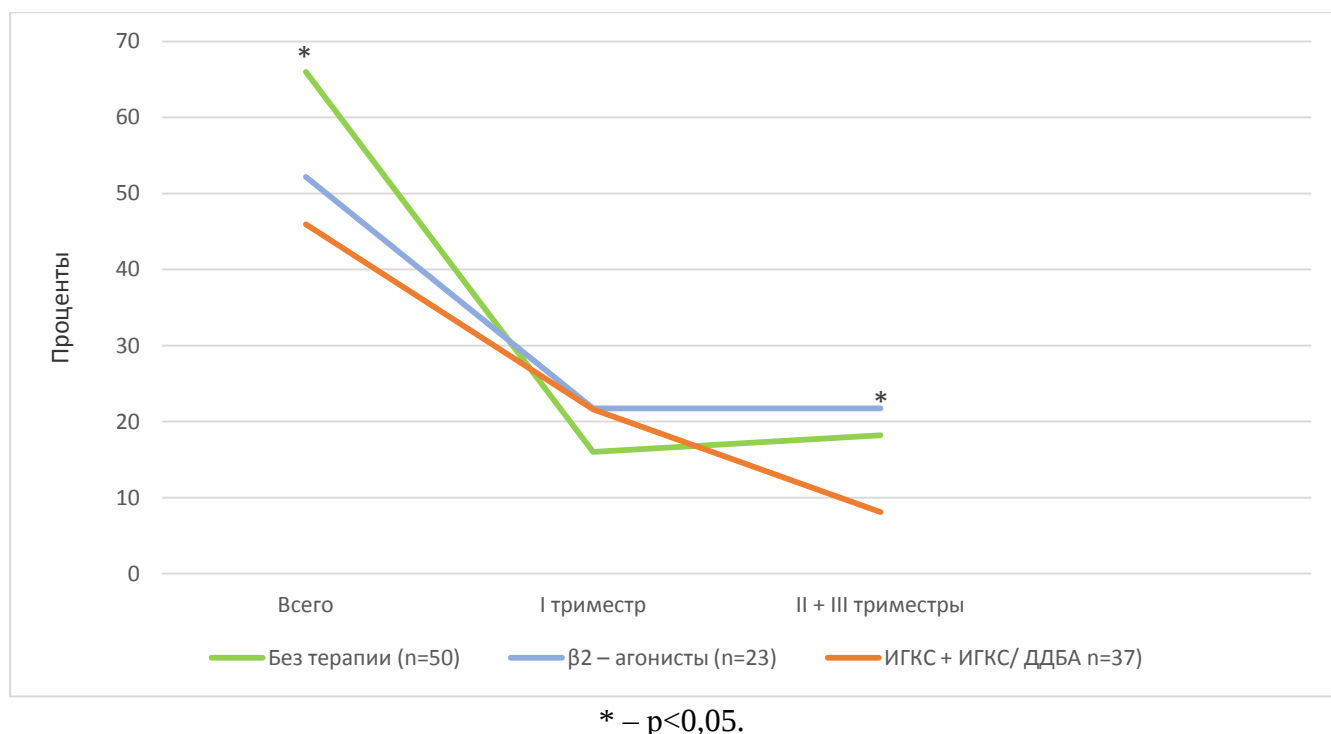
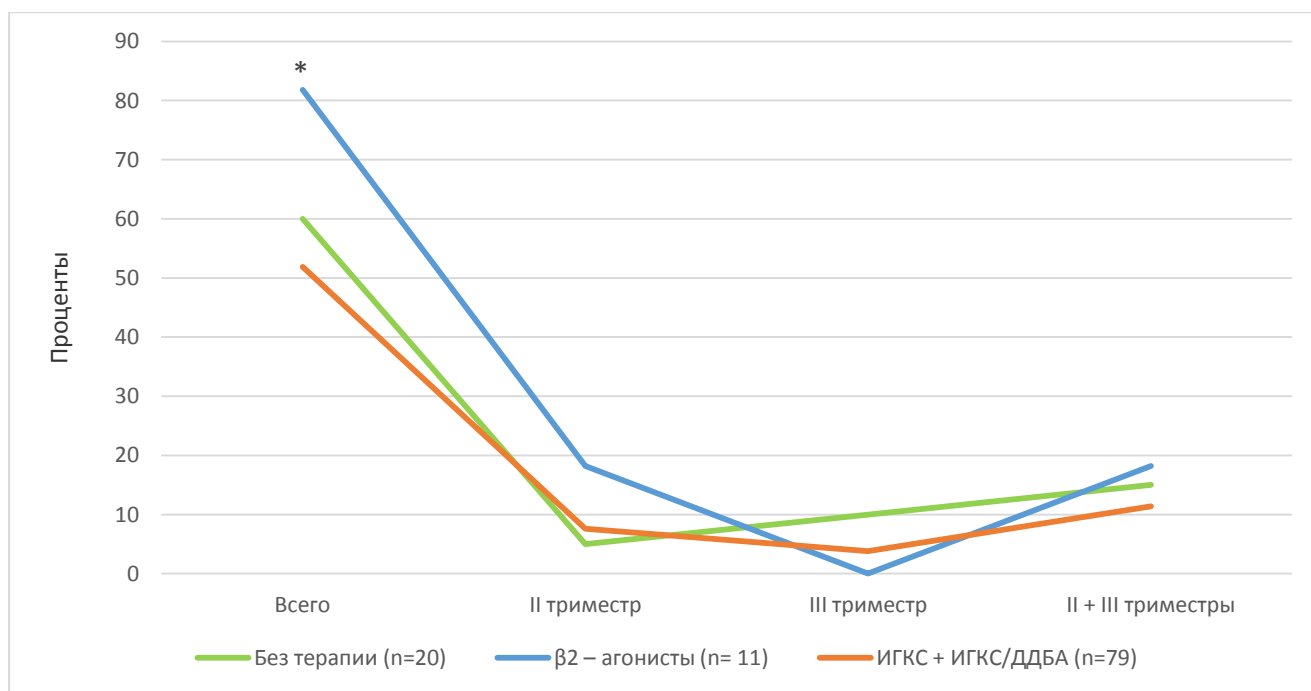


Рисунок 12 – Частота встречаемости угрозы прерывания беременности в сопоставлении с характером проводившейся терапии.

В связи с недостаточной эффективностью лечения, проводившегося после первичного обращения пациентки, была проведена коррекция терапии пульмонологом. Терапия ИГКС+ИГКС/ДДБА была назначена 79 пациенткам. При этом встречаемость угрозы прерывания беременности отмечена достоверно чаще в группе пациенток, не использовавших препаратов группы ИГКС (81,82%) по сравнению больными, получавшими адекватную терапию ($p < 0,05$). Также, у больных, не получавших лечения препаратами ИГКС, частота угрозы прерывания была выше во II триместре и во II и III триместрах одновременно. В группе больных, не получавших терапии, частота развития угрозы прерывания беременности диагностировалась в 60% случаев, уменьшалась с увеличением срока беременности, однако в совокупности во втором и третьем триместре составляла 15%. Самой низкой частота встречаемости угрозы прерывания беременности была в группе пациенток, получавших адекватную базисную терапию – в совокупности в I и III триместре – 11,39% (рисунок 13).



* – $p < 0,05$.

Рисунок 13 – Частота встречаемости угрозы прерывания беременности в сопоставлении с коррекцией терапии.

Нами была проанализирована частота развития гипертензивных расстройств в зависимости от характера проводившейся терапии. Из 10 женщин с БА, не получавших какой-либо терапии, у 7 (70,0%) отмечено данное осложнение беременности. У беременных, получавших ИГКС и комбинированные препараты, лишь в 34,09% случаев наблюдалась эта патология (достоверно реже ($p < 0,05$) по сравнению с группой больных, не получавших терапии). При этом в 23,86% случаев (21 человек) отмечены только гестационная гипертензия или гестационная протеинурия, в 10,23% (9 женщин) – умеренная преэклампсия. Развития тяжелой преэклампсии на фоне данного вида лечения не произошло. У пациенток, использовавших группу ингаляционных β_2 -агонистов по требованию, гипертензивные расстройства были диагностированы в 91,69% случаев (11 человек). Обращает на себя внимание тот факт, что, в отличие от женщин без терапии, у данной группы пациенток тяжелая преэклампсия встречалась в 16,67% и 10,0% соответственно (таблица 22).

Таблица 22 – Развитие гипертензивных расстройств у беременных с БА в зависимости от характера терапии БА

Характер терапии БА	Всего		Гестационная гипертензия или гестационная протеинурия		Умеренная ПЭ		Тяжелая ПЭ	
	абс.	%	абс.	% ко всем	абс.	% ко всем	абс.	% ко всем
Без терапии (n=10)	7	70± 14,49	4	40± 15,49	2	20± 12,65	1	10± 9,49
ИГКС и ИГКС/ДДБА (n=88)	30	34,09± 5,05*	21	23,86± 4,54	9	10,23± 3,23	0	0
Прочее (n=12)	11	91,69± 7,97	7	58,33± 14,23	2	16,67± 10,76	2	16,67± 10,76
Примечание – * – $p < 0,05$.								

Таким образом, проведенный анализ показал, что у беременных с обострением БА вдвое чаще отмечались явления токсикоза, чем у больных, находившихся в первом триместре беременности в фазе ремиссии заболевания. Также токсикоз наиболее часто был отмечен в группе пациенток без терапии и в 2 раза чаще у женщин, использующих препараты, не содержащие ИГКС, по сравнению с пациентками, получавшими адекватную терапию. Анализ частоты угрозы прерывания беременности показал, что с увеличением срока беременности частота угрозы прерывания беременности уменьшалась. Анализ связи характера лечения беременных и частоты развития угрозы прерывания беременности выявил более высокую частоту встречаемости этого осложнения у пациенток, которым не проводилось лечение БА. Также, у больных, не получавших лечения препаратами ИГКС, частота угрозы прерывания встречалась чаще во II и III триместрах беременности. С увеличением срока гестации, частота угрозы прерывания беременности у женщин с БА, использующих ИГКС, определялась

реже по сравнению с беременными, использующими другие группы препаратов или не получающих лечения вообще. Гестационная гипертензия и гестационная протеинурия чаще наблюдались у женщин, использовавших ингаляционные β_2 -агонисты по требованию. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток, использовавших ИГКС и ИГКС/ДДБА, умеренная преэклампсия наблюдалась достоверно реже по сравнению с беременными без терапии и использующих препараты, не содержащие ИГКС, а тяжелая преэклампсия не встречалась вообще. Соответственно, можно сделать вывод о том, что полноценная терапия, то есть использование ИГКС и комбинированных препаратов, снижает частоту встречаемости данных осложнений по сравнению с группой беременных, не получавших терапии.

3.3 Анализ результатов спирографии, общей плетизмографии и газового состава крови у пациенток исследованных групп

С целью оценки изменений функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в период беременности и выявления наиболее информативных показателей был проведен анализ результатов спирографии, общей плетизмографии и газового состава крови у больных основной группы.

Все исследованные показатели (таблица 23) были изменены в группе больных бронхиальной астмой в целом при сопоставлении с группой сравнения.

Таблица 23 – Показатели ФВД в группе сравнения и в группе больных БА

Показатели	Группа сравнения		Группа больных БА	
	абс.	%	абс.	%
ЖЕЛ	4,13±0,12	112,82±2,90	4,01±1,43	106,4±1,35
ОФВ ₁	3,39±0,09	109,00±2,60	2,87±0,05	92,00±1,59

Продолжение таблицы 23

Показатели	Группа сравнения		Группа больных БА	
	абс.	%	абс.	%
ООЛ	1,12±0,07	81,43±4,67	1,37±0,04	100,95±3,08
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	82,44±1,26	96,88±1,41	73,68±0,93	86,76±1,02
МОС ₅₀	4,14±0,18	89,61±3,97	2,92±0,10	63,29±2,17
Raw	2,99±0,08	99,57±2,81	3,92±0,12	130,67±3,83
Sgaw	0,12±0,01	111,59±4,71	0,09±0,004	86,61±3,72

Наиболее редкими у беременных, страдавших БА, были изменения ЖЕЛ. Число больных, не имевших отклонений от нормальных величин ЖЕЛ, составляло 101 человек (91,82%). ООЛ не изменялся у 78,36% исследованных, ОФВ₁ был нормальным в 64,68% случаев. Наиболее часто регистрировалось снижение МОС₅₀ (изменений не выявлено лишь в 45,52% случаев), Sgaw (39,05%) и повышение Raw (43,78%). Число больных с нормальными показателями ФВД₁ после пробы с β_2 -агонистом становилось большим при исследовании всех изучавшихся параметров, однако достоверные различия получены при оценке динамики ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ ($p<0,05$), МОС₅₀, Raw и Sgaw ($p<0,01$) (таблица 24).

Таблица 24 – Показатели ФВД больных исследованной группы до и после бронхолитической пробы

Показатели	Средние абс.	Средние в % (к норме)	% пациенток с нормальными показателями
ЖЕЛ % до	3,92±1,86	108,00±1,37	91,67±2,63
ЖЕЛ % после	4,11±0,06	111,48±1,39	97,01±1,62
ОФВ ₁ % до	3,20±0,05	102,26±1,43	64,68±4,56
ОФВ ₁ % после	3,35±0,05	107,01±1,35	88,81±3,01*
ООЛ % до	1,21±0,04	87,86±2,46	78,36±3,93

Продолжение таблицы 24

Показатели	Средние абс.	Средние в % (к норме)	% пациенток с нормальными показателями
ООЛ % до	1,21±0,04	87,86±2,46	78,36±3,93
ООЛ % после	1,16±0,03	84,45±2,16	87,06±3,20
ОФВ ₁ /ЖЕЛ % до	81,30±0,74	95,54±0,85	53,73±4,75
ОФВ ₁ /ЖЕЛ % после	83,21±0,69	97,80±0,78	78,61±3,91*
МОС ₅₀ % до	3,91±0,12	84,82±2,65	45,52±4,75
МОС ₅₀ % после	4,19±0,10	90,26±2,09	74,38±4,16**
Raw до	2,92±0,08	97,43±2,61	43,78±4,73
Raw после	2,74±0,05	91,21±1,75	82,59±3,62**
Sgaw до	0,13±0,01	114,39±8,92	39,05±4,65
Sgaw после	0,13±0,002	118,34±2,20	82,84±3,59**
Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01.			

Наиболее часто у больных основной группы (в 54,48% случаев) отмечалось снижение МОС₅₀. Степень увеличения данного показателя после ингаляции β₂-симпатомиметика (на 68,87%) была наиболее значимой, что может свидетельствовать о наибольшей информативности МОС₅₀ в диагностике выраженности бронхоспазма (таблица 25).

Таблица 25 – Средние показатели ФВД у больных исследованной группы в целом

Показатели	Норма	До пробы	% к норме	После пробы	% к норме	Процент прироста
ЖЕЛ	3,68±0,03	3,83±0,08	104,03±1,85	3,96±0,09	107,60±2,15	4,27±1,57
ОФВ ₁	3,13±0,03	2,80±0,07	89,35±2,09	3,18±0,07	101,56±1,88	15,02±1,26
ООЛ	1,35±0,03	1,49±0,07	110,04±4,43	1,31±0,05	97,08±3,64	-11,04±2,08

Продолжение таблицы 25

Показатели	Норма	До пробы	% к норме	После пробы	% к норме	Процент прироста
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	85,00±0,13	73,24±1,04	86,14±1,18	79,51±0,98	93,53±1,12	8,95±0,79
МОС50	4,68±0,05	2,75±0,13	58,65±2,69	3,62±0,13	77,44±2,72	68,87±4,84
Raw	3,00	3,95±0,12	131,53±4,10	2,88±0,08	96,06±2,57	-24,83±1,83
Sgaw	0,11	0,09±0,003	79,59±2,43	0,12±0,002	111,44±2,03	47,06±4,20
O ₂	80,00	83,43±0,95	104,29±1,19	81,75±1,08	102,19±1,35	-1,85±1,10
CO ₂	30,00	31,76±0,38	105,85±1,27	32,39±0,39	107,96±1,31	2,17±0,94

В подгруппе пациенток с наиболее легким течением заболевания (БАЛТ(и)) было отмечено некоторое повышение бронхиального сопротивления, полностью нормализовавшееся после ингаляции β_2 -симпатомиметика (таблица 26).

Таблица 26 – Средние показатели ФВД у больных с БАЛТ(и)

Показатели	Норма	До	% к норме	После	% к норме	Процент прироста
ЖЕЛ	3,56±0,07	3,70±0,17	103,83±4,00	3,91±0,18	109,75±4,26	5,73±1,03
ОФВ ₁	3,04±0,05	2,98±0,13	98,04±3,87	3,32±0,13	109,13±3,62	11,66±1,74
ООЛ	1,29±0,05	1,22±0,16	94,94±11,71	1,11±0,14	87,06±11,53	-6,89±5,50
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	85,62±0,42	81,56±2,92	95,33±3,58	85,87±3,51	100,36±4,26	5,18±1,22
МОС50	4,55±0,06	3,61±0,42	79,46±9,53	4,30±0,37	94,66±8,44	23,54±6,16
Raw	3,00	3,47±0,16	115,70±5,29	2,78±0,13	92,60±4,32	-19,65±2,61
Sgaw	0,11	0,11±0,01	100,70±5,46	0,13±0,004	120,45±4,06	21,65±5,68
O ₂	80,00	83,93±1,66	104,92±2,07	82,70±2,63	103,38±3,29	-1,35±3,03
CO ₂	30,00	31,50±0,67	105,00±2,22	33,36±0,48	111,19±1,59	6,11±1,74

У пациенток с легким персистирующим течением бронхиальной астмы было отмечено достоверно ($p<0,01$) более выраженное по сравнению с группой БАЛТ(и) повышение бронхиального сопротивления, снижение бронхиальной проходимости и МОС_{50} . После ингаляции β_2 -симпатомиметика нормализовались все показатели (таблица 27).

Таблица 27 – Средние показатели ФВД у больных с БАЛТ(п)

Показатели	Норма	До	% к норме	После	% к норме	Процент прироста
ЖЕЛ	$3,66\pm 0,05$	$4,07\pm 0,11$	$110,91\pm 2,27$	$4,18\pm 0,11$	$113,82\pm 2,22$	$2,85\pm 1,02$
ОФВ ₁	$3,11\pm 0,04$	$3,02\pm 0,09$	$96,86\pm 2,51$	$3,35\pm 0,09$	$107,64\pm 2,27$	$12,04\pm 1,74$
ООЛ	$1,36\pm 0,02$	$1,56\pm 0,09$	$114,50\pm 6,80$	$1,37\pm 0,08$	$101,80\pm 5,99$	$-8,35\pm 3,17$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	$85,10\pm 0,16$	$74,19\pm 1,26$	$87,15\pm 1,41$	$80,47\pm 1,04$	$94,53\pm 1,16$	$8,80\pm 1,08$
МОС ₅₀	$4,71\pm 0,09$	$3,08\pm 0,17$	$65,22\pm 3,21^{**}$	$3,96\pm 0,17$	$84,33\pm 3,48$	$32,94\pm 4,23$
Raw	3,00	$3,80\pm 0,15$	$126,64\pm 4,99^{**}$	$2,91\pm 0,08$	$96,91\pm 2,66$	$-20,47\pm 2,99$
Sgaw	0,11	$0,09\pm 0,004$	$81,47\pm 3,50^{**}$	$0,12\pm 0,003$	$108,41\pm 3,11$	$39,68\pm 5,94$
O ₂	80,00	$85,15\pm 1,54$	$106,43\pm 1,92$	$81,60\pm 1,78$	$102,00\pm 2,22$	$-4,11\pm 1,51$
CO ₂	30,00	$31,96\pm 0,38$	$106,53\pm 1,28$	$31,39\pm 0,47$	$104,62\pm 1,55$	$-1,76\pm 1,38$
Примечание – ** – $p<0,01$.						

В группе больных со среднетяжелым и тяжелым персистирующим течением бронхиальной астмы было отмечено снижение ОФВ₁, выраженное повышение бронхиального сопротивления, снижение бронхиальной проходимости и МОС_{50} , различия с группами БАЛТ(п) и БАЛТ(и) были высоко достоверными ($p<0,01$). После ингаляции β_2 -симпатомиметика нормализовались все показатели кроме МОС_{50} (таблица 28).

Таблица 28 – Средние показатели ФВД у больных с БАСТ+ БАТТ

Показатели	Норма	До	% к норме	После	% к норме	Процент прироста
ЖЕЛ	3,72±0,05	3,68±0,13	98,61±3,14	3,78±0,16	101,76±4,02	4,90±3,47
ОФВ1	3,15±0,04	2,53±0,12	80,06±3,30**	2,97±0,11	94,13±3,07	19,18±2,07
ООЛ	1,41±0,02	1,63±0,08	115,76±5,82	1,34±0,07	95,08±4,69	15,98±3,07
ОФВ1/ЖЕЛ	84,72±0,20	68,99±1,41	81,41±1,61	76,15±1,42	89,86±1,62	10,75±1,36
МОС50	4,67±0,05	2,17±0,15	46,21±3,06**	3,04±0,16	64,93±3,35**	47,26±5,56
Raw	3,00	4,42±0,18	147,26±5,98**	3,02±0,12	100,50±4,15	-30,32±2,68
Sgaw	0,11	0,08±0,003	68,15±2,65**	0,12±0,004	107,74±3,17	63,37±6,37
O ₂	80,00	81,49±1,59	101,87±1,99	81,78±1,64	102,23±2,05	0,55±1,65
CO ₂	30,00	31,92±0,86	106,41±2,88	33,01±0,82	110,02±2,73	3,65±1,38
Примечание – ** – p<0,01.						

Были проанализированы показатели общей плетизмографии в группе больных (45 человек) с нормальными результатами спирографического исследования (таблица 29). Оказалось, что у 31,94% (23 больных) имелось повышение бронхиального сопротивления и у 29,17% (21 пациентки) – снижение бронхиальной проходимости разной степени выраженности.

Таблица 29 – Изменения показателей Raw и Sgaw у больных с нормальными результатами спирографического исследования

Показатели	Норма		Умеренные изменения		Значительныеизменения	
	n	%	n	%	n	%
Raw	45	62,5±5,71	23	31,94±5,49	4	5,56±2,70
Sgaw	48	66,67±5,56	21	29,17±5,36	3	4,16±2,36

Среди больных, которым было проведено исследование ФВД, 27 (38,03%) пациенток активно не предъявляло никаких жалоб. При аускультативном исследовании признаки обструктивных нарушений были обнаружены у 14 больных (51,85%). При исследовании ФВД у этих больных выявлено значительное снижение $ОФВ_1$, $МОС_{50}$, $Sgaw$ и повышение Raw (для всех показателей $p < 0,01$ по сравнению с группой без аускультативных признаков обструкции) (таблица 30).

Таблица 30 – Результаты исследования ФВД и данные аускультации у больных, не предъявлявших жалоб

Показатели	Аускультативные данные				
	отсутствие признаков обструкции бронхов 1		наличие признаков обструкции бронхов 2		
	абс.	%	абс.	%	
ЖЕЛ	3,91±0,11	107,72±2,87	3,86±0,14	104,15±3,38	–
ОФВ ₁	3,08±0,09	100,05±2,89	2,83±0,11	89,86±3,55	1-2 p<0,01
ООЛ	1,24±0,09	90,65±6,72	1,34±0,11	101,88±7,68	–
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	79,22±1,77	93,24±2,07	73,34±2,24	86,06±2,62	–
МОС ₅₀	3,47±0,20	75,74±4,24	2,80±0,25	61,46±5,69	1-2 p<0,01
Raw	3,42±0,19	114,07±6,34	4,02±0,29	134,12±9,63	1-2 p<0,01
Sgaw	0,12±0,02	108,81±19,06	0,08±0,01	77,36±5,70	1-2 p<0,01

В подгруппе больных, активно не предъявлявших жалоб, лишь в 47,2% случаев отмечены нормальные показатели Raw и 45,59% – $Sgaw$. То есть более чем у половины больных при отсутствии жалоб имелись обструктивные нарушения, выявленные лишь при проведении общей плетизмографии.

Также были проанализированы показатели ФВД в сопоставлении с осложнениями беременности в III триместре. При неосложненном течении беременности среди показателей ФВД изменений отмечено не было (таблица 31).

Таблица 31 – Средние показатели ФВД у больных бронхиальной астмой с неосложненным течением беременности в III триместре

Показатели	Норма	До	% к норме	После	% к норме	Процент прироста
ЖЕЛ	3,70±0,05	3,90±0,10	105,48±2,56	3,96±0,14	107,34±3,53	2,79±2,83
ОФВ1	3,15±0,04	2,84±0,11	90,13±3,19	3,23±0,09	102,45±2,67	15,41±1,88
ООЛ	1,40±0,02	1,55±0,08	110,60±5,93	1,34±0,08	96,02±5,62	-11,90±2,91
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	84,74±0,16	72,72±1,41	85,78±1,62	79,44±1,24	93,73±1,43	9,72±1,13
МОС ₅₀	4,50±0,05	3,24±0,54	71,60±11,44	3,63±0,51	80,46±11,05	14,81±7,13
Raw	3,00	3,95±0,13	131,69±4,36	2,90±0,07	96,53±2,40	-24,40±2,71
Sgaw	0,11	0,11±0,004	98,20±3,17	0,12±0,003	111,70±2,59	19,76±5,88
O ₂	80,00	82,62±1,46	103,28±1,83	80,16±1,63	100,20±2,04	-2,84±1,69
CO ₂	30,00	31,80±0,53	106,00±1,76	32,47±0,67	108,24±2,24	2,11±1,23

При наличии гестационной гипертензии МОС₅₀ был несколько ниже, после ингаляции β₂-симпатомиметика выявлялся достоверно (p<0,05) более выраженный бронхоспазм по сравнению с группой пациенток с неосложненным течением беременности (таблица 32).

Таблица 32 – Средние показатели ФВД у больных бронхиальной астмой с гестационной гипертензией

Показатели	Норма	До	% к норме	После	% к норме	Процент прироста
ЖЕЛ	3,61±0,06	3,79±0,18	104,68±4,39	3,87±0,19	106,77±4,42	2,03±0,65
ОФВ1	3,08±0,04	2,98±0,13*	98,50±3,83	3,14±0,13	101,92±4,12	9,13±1,55
ООЛ	1,33±0,05	1,29±0,15	95,47±9,60	1,11±0,07	83,23±4,38	-1,62±12,08
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	85,40±0,37	76,49±2,06	89,56±2,34	81,70±1,98	95,68±2,32	7,06±1,87
МОС ₅₀	4,59±0,05	3,00±0,20	65,42±4,38	3,76±0,26	82,24±5,83	26,85±5,66*

Продолжение таблицы 32

Показатели	Норма	До	% к норме	После	% к норме	Процент прироста
Raw	3,00	4,09±0,34	136,28±11,29	3,05±0,23	101,75±7,54	-22,94±4,14
Sgaw	0,11	0,09±0,01	82,27±7,49	0,12±0,01	111,98±6,39	42,40±8,96
O ₂	80,00	84,26±1,22	105,33±1,52	75,91±8,56	94,89±10,70	-9,89±10,17
CO ₂	30,00	32,23±0,42	107,43±1,41	31,93±0,57	106,44±1,89	-1,30±1,10
Показатель – * – p<0,05.						

В группе пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией отмечено значительное снижение ОФВ₁, МОС₅₀, показатели МОС₅₀ после ингаляции β₂-симпатомиметика улучшались в среднем более, чем на 40% (p<0,05 по сравнению с группой с гестационной гипертензией) (таблица 33).

Таблица 33 – Средние показатели ФВД у больных бронхиальной астмой с умеренной и тяжелой преэклампсией

[illegible]

Анализ газового состава крови не выявил существенных отличий содержания кислорода и углекислого газа у больных бронхиальной астмой в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, наиболее редко отклонялись от нормальных величин показатели ЖЕЛ, ООЛ и ОФВ₁. Наиболее часто регистрировалось снижение МОС₅₀, Sgaw и повышение Raw. Обращает на себя внимание тот факт, что у обследованных нами беременных в первую очередь происходило повышение бронхиального сопротивления и снижение бронхиальной проходимости. При этом выраженность изменений увеличивалась с нарастанием степени тяжести заболевания. После ингаляции β_2 -симпатомиметика эти показатели приходили к нормальным величинам. При неосложненном течении беременности выявлялось обратимое повышение бронхиального сопротивления и снижение бронхиальной проходимости. При гестационной гипертензии отмечались также изменения МОС₅₀. У женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией отмечено значительные обструктивные нарушения по данным исследования ОФВ₁ и МОС₅₀, не полностью обратимые после ингаляции β_2 -симпатомиметика.

3.4 Допплерометрическое исследование кровотока в системе мать-плацента-плод у пациенток исследованных групп

3.4.1 Допплерометрическое исследование кровотока у беременных с различным характером течения бронхиальной астмы

Всем беременным было проведено ультразвуковое исследование плода и плаценты. Определялось систолодиастолическое отношение – S/D, индекс резистентности – IR и пульсационный индекс – IP в среднемозговой артерии плода, артерии пуповины, в правой и левой маточных артериях. В среднем по всей группе беременных с БА были получены следующие данные (таблица 34):

Таблица 34 – Допплерометрическое исследование кровотока (в среднем) по всей группе беременных с БА и в группе сравнения

Исследование кровотока по группе пациентов		PI	RI	S/D
Артерия пуповины	основная группа	0,87±0,02	0,58±0,01	2,48±0,04
	группа сравнения	0,80±0,01	0,53±0,02	2,50±0,03
Среднемозговая артерия	основная группа	1,54±0,05	0,80±0,01	5,38±0,13
	группа сравнения	1,42±0,04	0,88±0,02	5,26±0,1
Правая маточная артерия	основная группа	0,73±0,03	0,47±0,01	2,11±0,25
	группа сравнения	0,78±0,03	0,49±0,01	1,73±0,04
Левая маточная артерия	основная группа	0,80±0,01	0,50±0,01	2,13±0,06
	группа сравнения	0,81±0,02	0,49±0,02	1,78±0,04

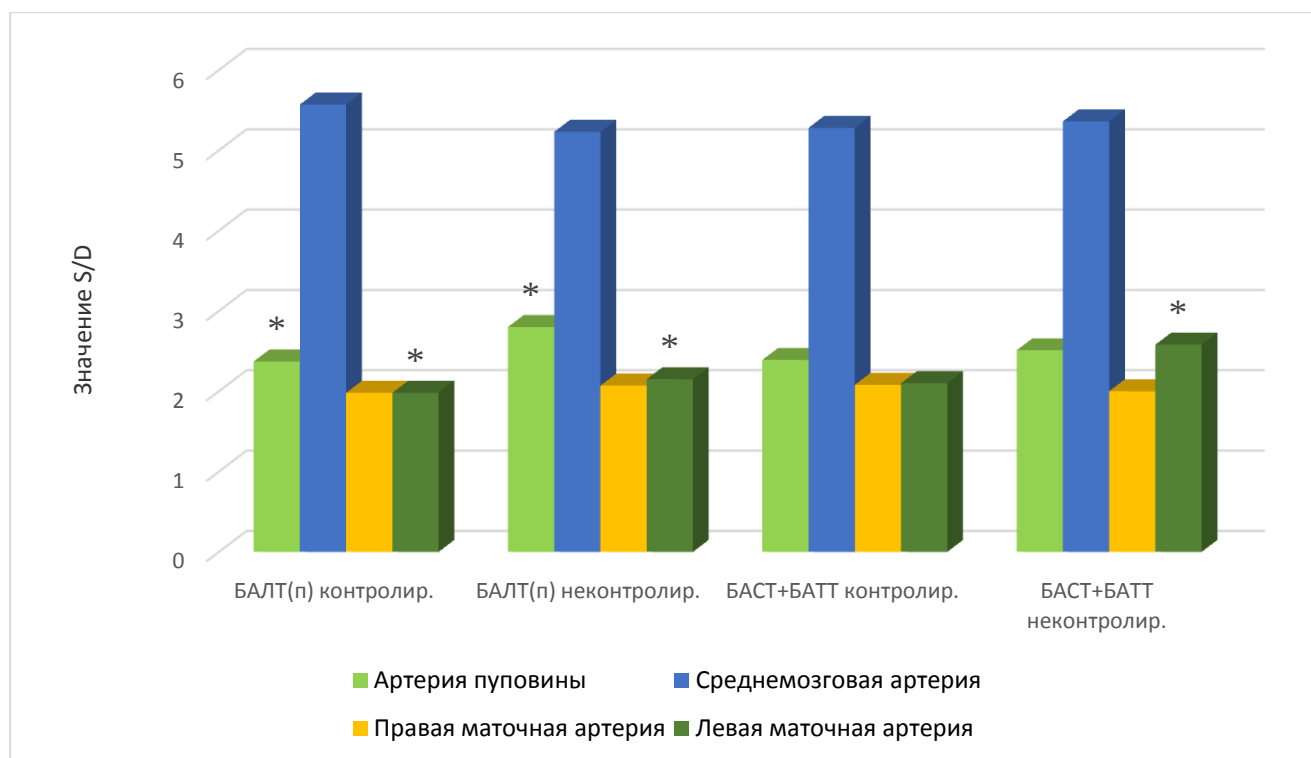
Было выявлено некоторое повышение S/D в маточных артериях, а также в среднемозговой артерии плода при сопоставлении с показателями группы сравнения. При этом обращает на себя внимание тот факт, что большее повышение данного показателя отмечалось в левой маточной артерии. Другие доплерометрические показатели были в пределах нормальных величин.

Следует отметить, что число пациенток, показатели S/D в маточных и пупочной артерии которых были выше нормальных величин, составляло около трети всех обследованных женщин. Повышение S/D в среднемозговой артерии плода зарегистрированы у четверти пациенток с БА (таблица 35).

При сравнении результатов S/D в артериях пуповины у беременных в зависимости от контроля БА было отмечено достоверное повышение данного показателя у женщин с неконтролируемым течением БАЛТ(п) по сравнению с подгруппой пациенток, у которых был достигнут контроль заболевания ($p < 0,05$) (рисунок 14).

Таблица 35 – Число больных БА с показателями S/D выше нормы и группы сравнения

S/D	БА (n=110)	Число больных БА с показателями выше нормы	Группа сравнения (n=20)
Артерия пуповины	2,48±0,04	25 (34,24%)	2,50±0,03
Среднемозговая артерия плода	5,38±0,13	28 (25,45%)	5,26±0,10
Правая маточная артерия	2,11±0,25	34 (30,9%)	1,73±0,04
Левая маточная артерия	2,13±0,06	38 (34,54%)	1,78±0,04



* – $p < 0,05$.

Рисунок 14 – Показатели S/D у беременных с различным характером течения БА.

В подгруппе пациенток с контролируемым среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы значение S/D практически не отличалось от такового при контролируемом течении БАЛТ(п). Однако отсутствие полного

контроля заболевания в этой подгруппе в меньшей степени сказывалось на значении S/D, чем у пациенток с бронхиальной астмой легкого течения. Показатели S/D в среднемозговых артериях плода были несколько выше в подгруппе беременных с контролируемым течением БАЛТ(п) (различия не достоверны). Анализ S/D соотношения в левой маточной артерии показал достоверное ($p < 0,05$) повышение этого показателя в подгруппах пациенток с неконтролируемым течением бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения. Также отмечено отчетливое повышение S/D соотношения с нарастанием степени тяжести течения БА. В правой маточной артерии S/D соотношение было незначительно повышено у женщин с легким персистирующим неконтролируемым течением бронхиальной астмы по сравнению с подгруппой с легким персистирующим контролируемым течением заболевания. Различий данного показателя доплерометрии при контролируемом и неконтролируемом течении в заболевании подгруппе БАСТ+БАТТ выявлено не было.

Как показывают полученные данные, PI в артерии пуповины у беременных с неконтролируемым течением БАЛТ(п) был несколько выше, по сравнению с другими подгруппами, в которых исследуемый показатель практически не различался (рисунок 15).

В подгруппе пациенток с неконтролируемым среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы значение PI в среднемозговой артерии плода было достоверно выше по сравнению с беременными с неконтролируемым течением БАЛТ(п) ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об ухудшении мозгового кровообращения плода при нарастании тяжести течения заболевания и отсутствии адекватной терапии. При исследовании PI в правой маточной артерии в подгруппах по тяжести течения заболевания различий со средними значениями по всей группе отмечено не было. Анализ значения PI в левой маточной артерии показал достоверное повышение данного показателя у женщин при среднетяжелом и тяжелом неконтролируемом течении астмы ($p < 0,01$), что также указывает на ухудшение кровообращения плода при отсутствии адекватной терапии, а также при нарастании тяжести бронхиальной астмы.

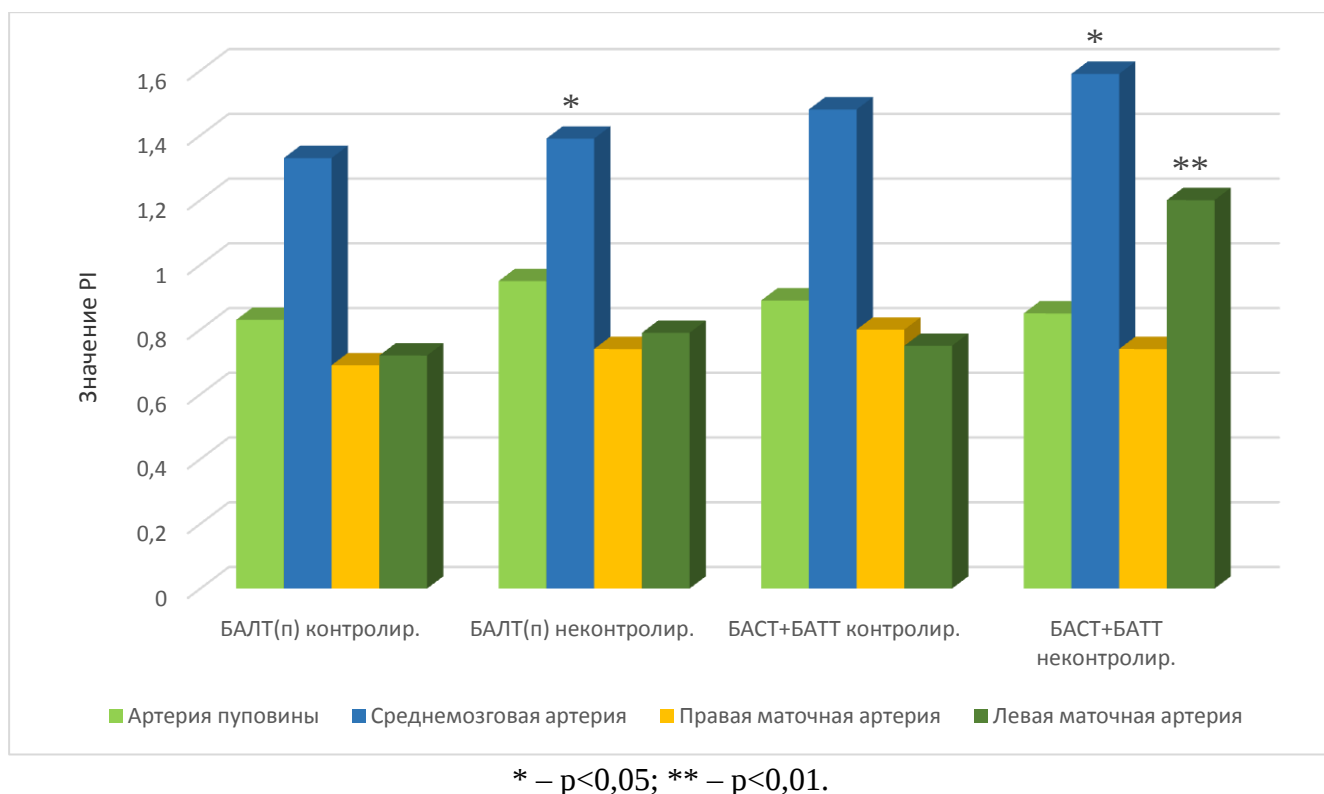
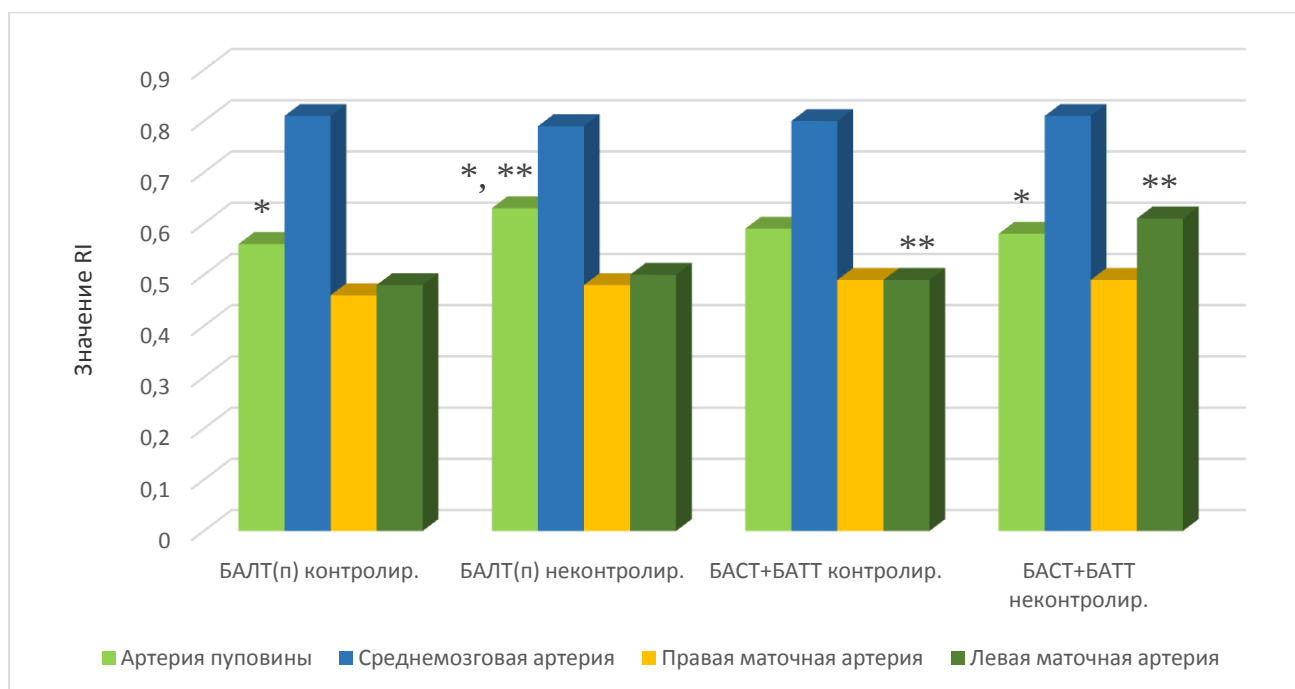


Рисунок 15 – Показатели RI у беременных с различным характером течения БА.

При исследовании уровня RI в артериях пуповины обнаружено достоверное повышение его у пациенток с легкой персистирующей неконтролируемой астмой ($p < 0,01$) в сопоставлении с данными, полученными в группе сравнения. Анализ RI в среднемозговых артериях плода показал, что в подгруппах по тяжести течения заболевания различий со средними значениями по всей группе отмечено не было. Показатели RI в правой маточной артерии практически не отличались у беременных различных подгрупп. Обращает на себя внимание тот факт, что в подгруппе пациенток с неконтролируемым течением бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения показатели RI в левой маточной артерии были достоверно выше ($p < 0,01$), чем при контролируемой астме той же степени тяжести (рисунок 16).



* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Рисунок 16 – Показатели RI у беременных с различным характером течения БА.

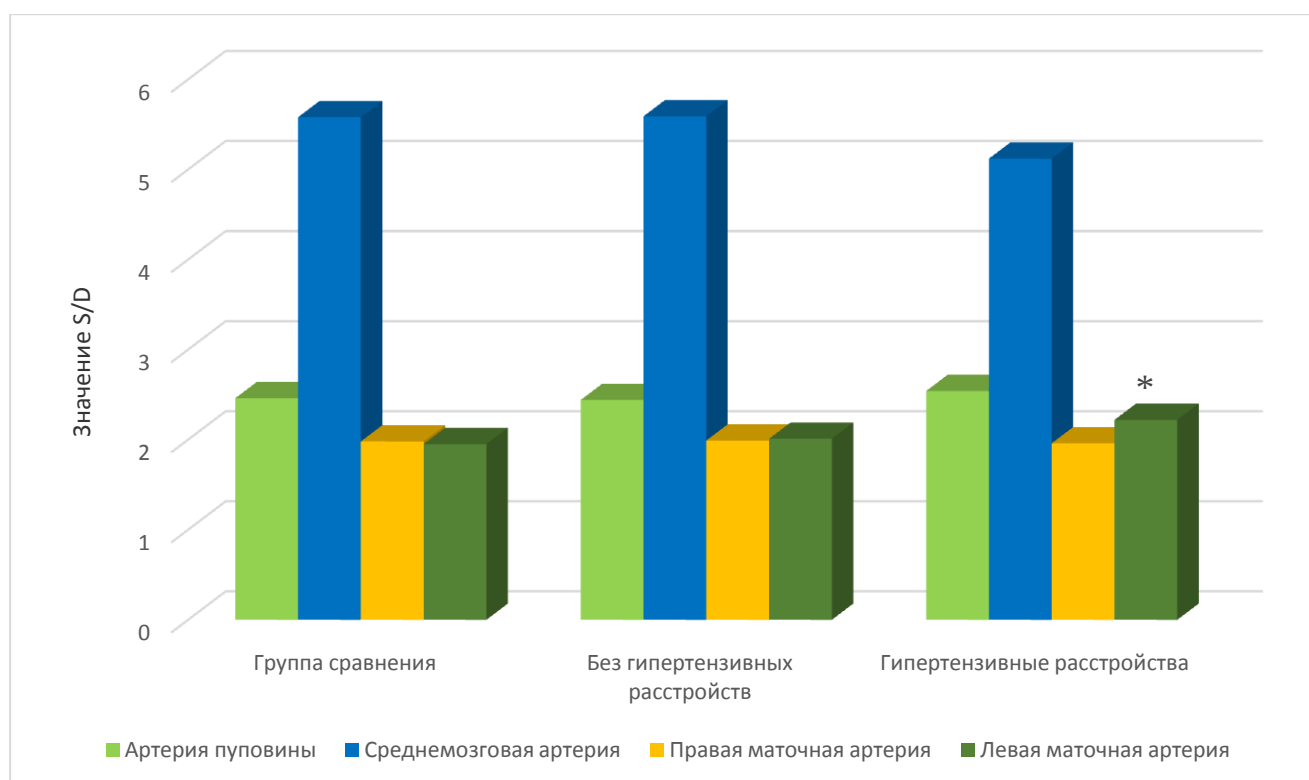
Таким образом, проведенный анализ показал достоверное повышение S/D в артериях пуповины плода у беременных с легким персистирующим неконтролируемым течением. При этом у пациенток со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой астмой, так же, как и у беременных с легкой персистирующей контролируемой астмой, S/D практически не различалось. В среднемозговых артериях плода повышение S/D было отмечено лишь у пациенток с легкой персистирующей астмой. В маточных артериях у беременных с легкой персистирующей неконтролируемой астмой отмечалось повышение S/D по сравнению с женщинами с такой же степенью тяжести, но при контролируемом течении БА. Показатели RI в артериях пуповины были повышены лишь в подгруппе беременных с легкой персистирующей неконтролируемой БА. В среднемозговой артерии плода было обнаружено достоверное повышение RI у пациенток со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой астмой по сравнению с легкой персистирующей неконтролируемой астмой. В левой маточной артерии обнаружено достоверное повышение RI у беременных со среднетяжелым

и тяжелым неконтролируемым течением астмы в сравнении с пациентками с такой же степенью тяжести, но с контролем БА. Полученные данные могут указывать на ухудшение мозгового кровообращения плода при отсутствии адекватной терапии, а также при нарастании тяжести течения бронхиальной астмы. Анализ RI показал достоверное повышение его уровня в артериях пуповины у беременных с неконтролируемым течением БАЛТ(п) и некоторое повышение в левой маточной артерии у женщин со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой.

3.4.2 Допплерометрическое исследование кровотока у беременных, страдающих бронхиальной астмой в зависимости от наличия гипертензивных расстройств

Как показывают полученные данные, S/D было достоверно ($p < 0,05$) повышено только в левой маточной артерии в группе пациенток с последующим развитием гипертензивных расстройств по сравнению с группой пациенток без данного осложнения беременности и группой сравнения. Показатели S/D в артерии пуповины и среднемозговой артерии плода практически не различались в группах пациенток в зависимости от наличия или отсутствия в дальнейшем гипертензивных расстройств (рисунок 17).

Анализ уровня RI в артериях пуповины, среднемозговых артериях плода, правой и левой маточных артериях не показал повышения данного показателя и различий в зависимости от наличия или отсутствия в дальнейшем гипертензивных расстройств (таблица 36).



* – $p < 0,05$.

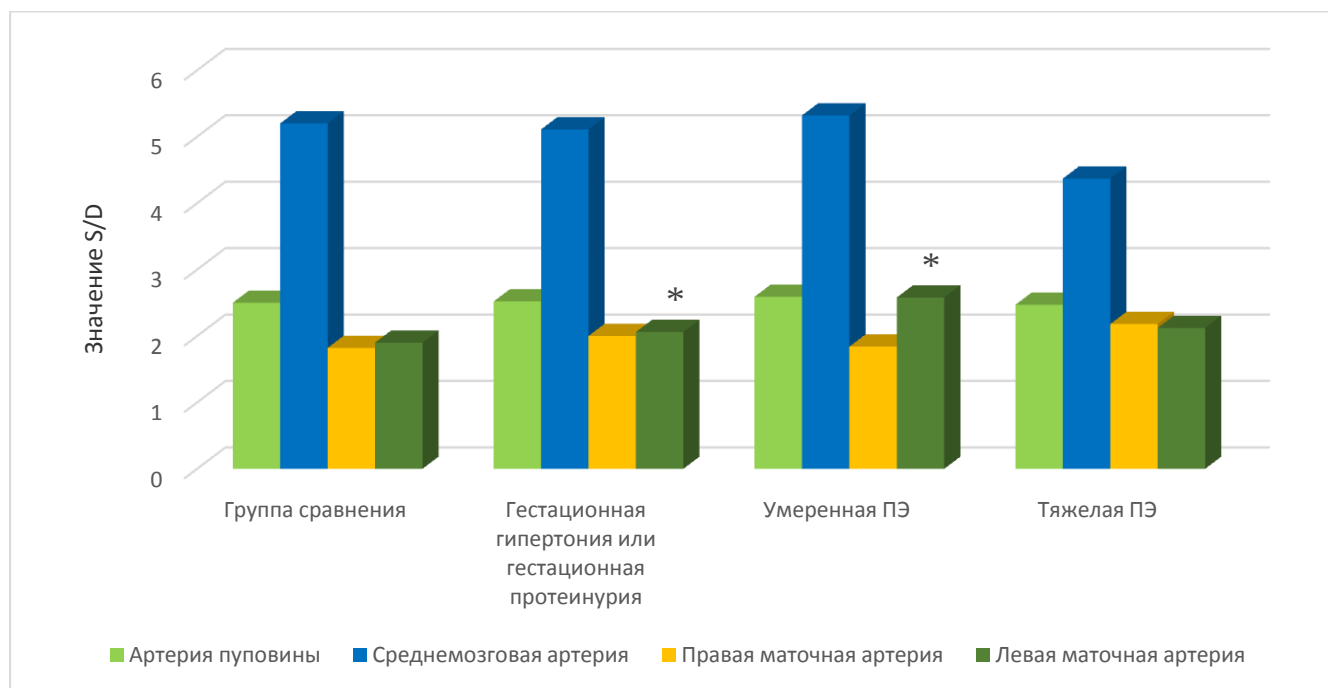
Рисунок 17 – Показатели S/D у беременных, страдающих БА, в зависимости от развития в дальнейшем гипертензивных расстройств и в группе сравнения.

Таблица 36 – Показатели PI и RI у беременных, страдающих БА, в зависимости от развития в дальнейшем гипертензивных расстройств и в группе сравнения

Исследуемые сосуды	PI			RI		
	гипертензивные расстройства		группа сравнения	гипертензивные расстройства		группа сравнения
	были	не было		были	не было	
Артерия пуповины	0,86±0,02	0,89±0,03	0,88±0,02	0,58±0,01	0,59±0,01	0,60±0,02
Среднемозговая артерия плода	1,51±0,03	1,57±0,11	1,61±0,02	0,81±0,01	0,79±0,01	0,82±0,02
Правая маточная артерия	0,74±0,03	0,73±0,04	0,78±0,02	0,48±0,01	0,47±0,01	0,52±0,01
Левая маточная артерия	0,78±0,06	0,82±0,05	0,84±0,03	0,49±0,02	0,51±0,02	0,54±0,01

Сходные данные были получены и в отношении RI. Значения этого показателя в артериях пуповины, среднемозговых артериях плода, правой и левой маточных артериях не различались в группе пациенток с развитием в дальнейшем гипертензивных расстройств, а также не превышали нормальные значения. Данные также представлены в таблице 36.

При сравнении показателей S/D в артериях пуповины и среднемозговых артериях плода в группе пациенток, беременность у которых осложнилась гипертензивными расстройствами, различий отмечено не было, так же, как и в группе сравнения. В правой маточной артерии наблюдалось незначительное повышение S/D в подгруппе пациенток с последующим развитием гестационной гипертензии и гестационной протеинурии, а также тяжелой преэклампсии. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в левой маточной артерии значение S/D было выше, чем в правой. Также отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение S/D в подгруппе пациенток с развитием преэклампсии, по сравнению с подгруппами больных с диагностированной гестационной гипертензией и гестационной протеинурией (рисунок 18).



* – $p < 0,05$.

Рисунок 18 – Показатели S/D у беременных, страдающих БА, с развитием гипертензивных расстройств и в группе сравнения.

Исследование уровня PI в артериях пуповины, среднемозговых артериях плода, правой и левой маточных артериях у беременных, страдающих БА, при развившихся в дальнейшем гипертензивных расстройствах, не показало повышения данного показателя и различий с нормой при всех видах данного осложнения (рисунок 19).

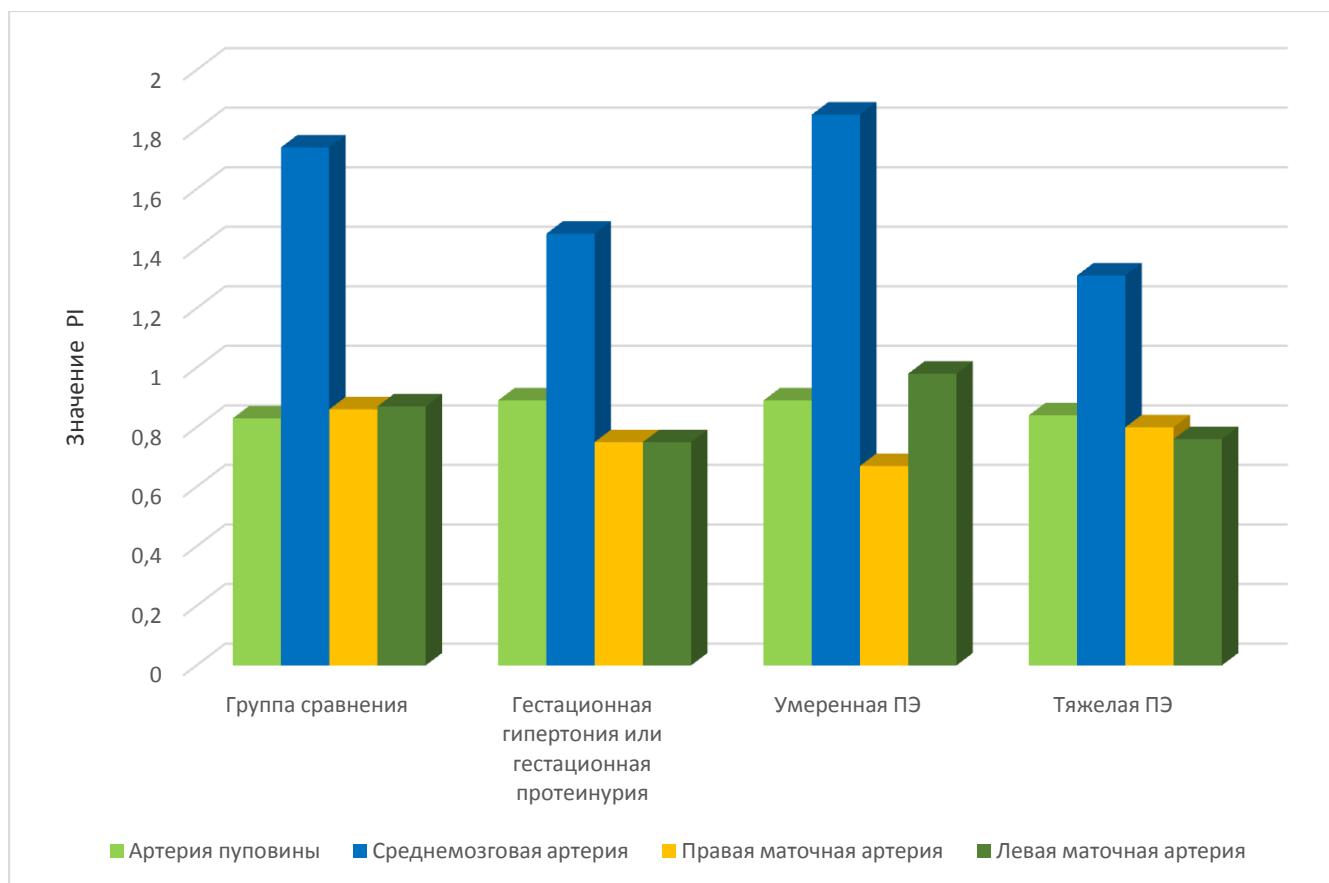


Рисунок 19 – Показатели PI у беременных, страдающих БА, при гипертензивных расстройствах и в группе сравнения.

Как показывают полученные данные, показатели PI в артериях пуповины, среднемозговых артериях плода, правой и левой маточных артериях у беременных, страдающих БА, при развившихся впоследствии гипертензивных расстройствах, также не превышали допустимых величин, вне зависимости от тяжести осложнения. Нормальные показатели наблюдались и в группе сравнения (таблица 37).

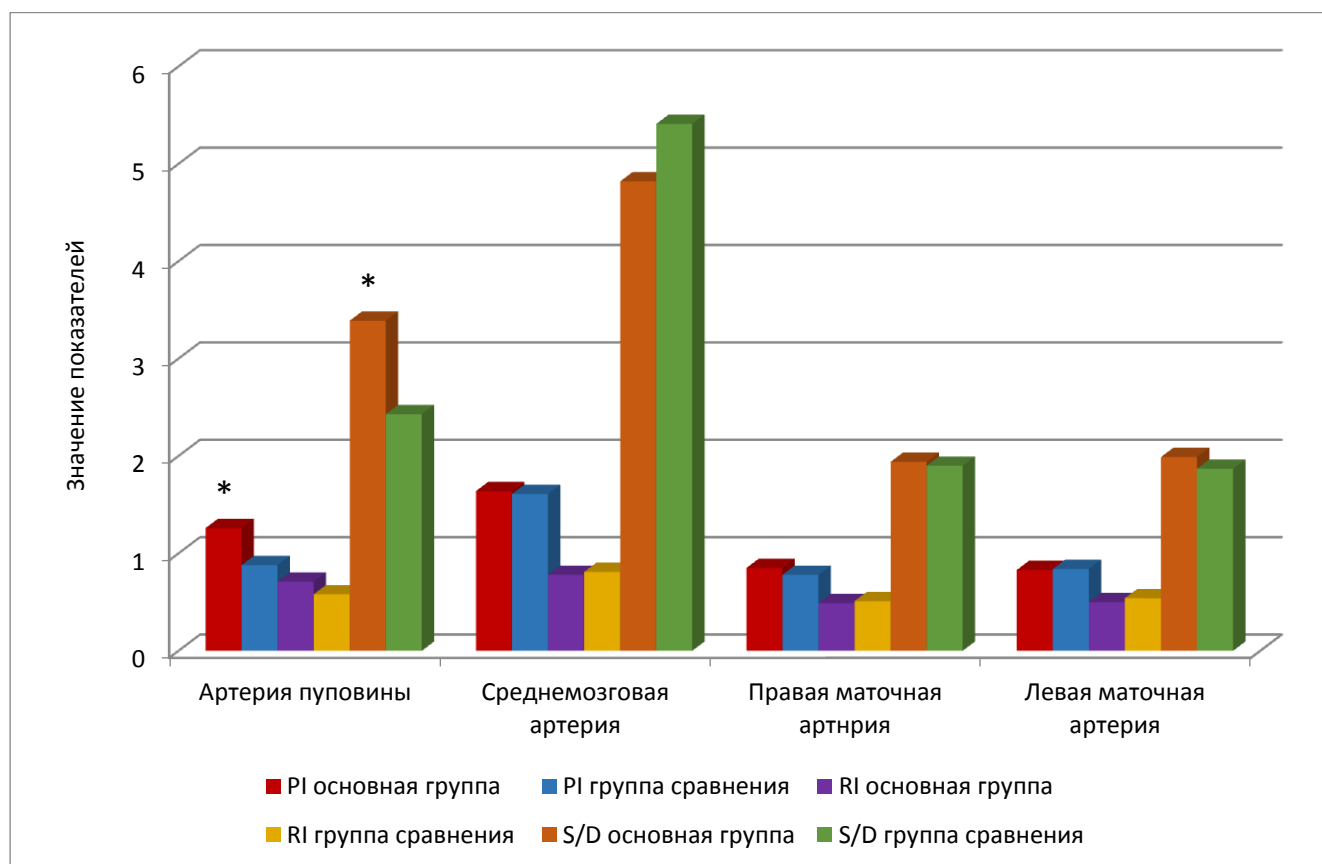
Таблица 37 – Показатели RI у беременных, страдающих БА, при гипертензивных расстройствах и в группе сравнения

Исследуемые сосуды	RI			
	гестационная гипертония или гестационная протеинурия	умеренная преэклампсия	тяжелая преэклампсия	группа сравнения
Артерия пуповины	0,59±0,01	0,59±0,02	0,56±0,08	0,58±0,03
Среднемозговая артерия плода	0,79±0,01	0,80±0,01	0,77±0,02	0,82±0,02
Правая маточная артерия	0,47±0,02	0,45±0,01	0,49±0,10	0,51±0,02
Левая маточная артерия	0,48±0,02	0,56±0,03	0,53±0,03	0,54±0,02

Суммируя полученные данные, надо отметить, что показатели S/D в артериях пуповины и среднемозговых артериях плода практически не отличались у пациенток в зависимости от наличия или отсутствия в дальнейшем гипертензивных расстройств. Однако, в правой маточной артерии отмечено повышение показателей в подгруппах пациенток, отметивших в дальнейшем явления гестационной гипертонии или гестационной протеинурии и тяжелой преэклампсии. В левой маточной артерии наблюдалось достоверное повышение S/D у женщин при развитии гипертензивных расстройств, а также при умеренной преэклампсии. При этом было отмечено повышение S/D в левой маточной артерии по сравнению с правой маточной артерией при всех видах гипертензивных расстройств. Показатели RI и PI не превышали допустимых величин вне зависимости от наличия и тяжести осложнения.

В дальнейшем при развитии у пациенток преэклампсии умеренной и тяжелой степени были повторно исследованы показатели доплерометрии. Было отмечено значительное повышение PI в среднемозговой артерии плода

и достоверное повышение данного показателя в артерии пуповины. В маточных артериях PI повышался незначительно, причем одинаково в обеих артериях, по сравнению с группой сравнения. Также отмечалось повышение RI и достоверное повышение S/D в артерии пуповины. В маточных артериях уровень S/D увеличивался незначительно. RI в средней мозговой артерии, правой и левой маточных артериях не превышало нормальных значений, также, как и в сравнительной группе (рисунок 20).



* – $p < 0,05$.

Рисунок 20 – Показатели доплерографии
у пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией.

3.4.3 Допплерометрическое исследование кровотока у беременных с бронхиальной астмой в зависимости от характера терапии бронхиальной астмы

Нами был проведен анализ данных доплерометрии в сопоставлении с характером терапии, проводившейся на разных этапах гестации.

При сопоставлении данных доплерометрии в подгруппах, получавших терапию различного характера в первом триместре беременности, достоверных различий показателей S/D в артериях пуповины отмечено не было. Отмечался более низкий уровень S/D в среднемозговой артерии плода в подгруппе больных, получавших адекватную базисную терапию (различия не достоверны из-за большого разброса показателей). Также нами отмечен более низкий уровень данного показателя в левой маточной артерии у пациенток, которым проводилась терапия ИГКС + ИГКС/ДДБА (рисунок 21).

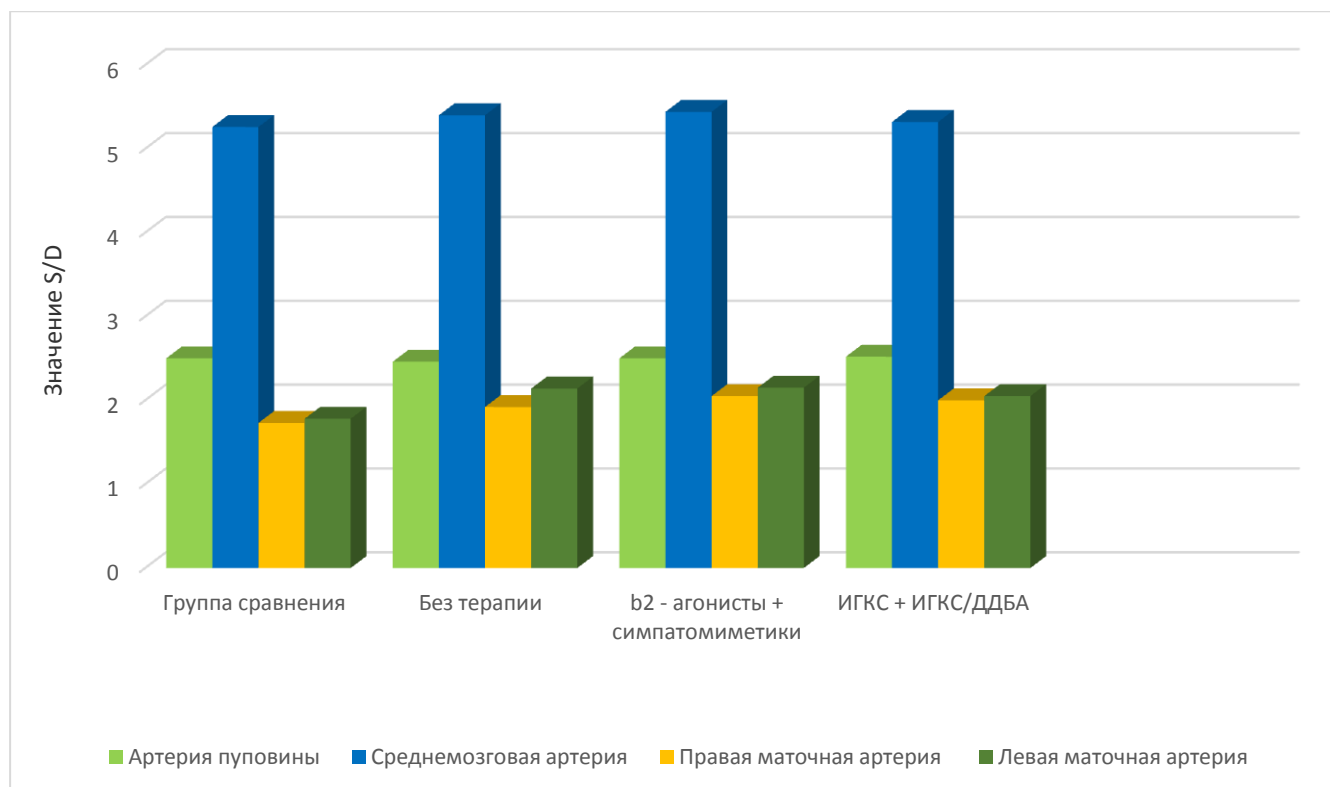


Рисунок 21 – Показатели S/D у беременных, страдающих БА, в сопоставлении с характером терапии, проводившейся в первом триместре и в группе сравнения.

Показатели PI в артериях пуповины в подгруппах с различным характером терапии достоверно не различались. Величины PI в среднемозговых артериях были несколько выше в подгруппе пациенток, не получавших терапию. Уровень PI в правой маточной артерии был схожим во всех подгруппах, а в левой маточной артерии – существенно выше у больных, принимавших β_2 -агонисты или симпатомиметики (таблица 38).

Таблица 38 – Показатели PI у беременных, страдающих БА, в сопоставлении с характером терапии, проводившейся в первом триместре и в группе сравнения

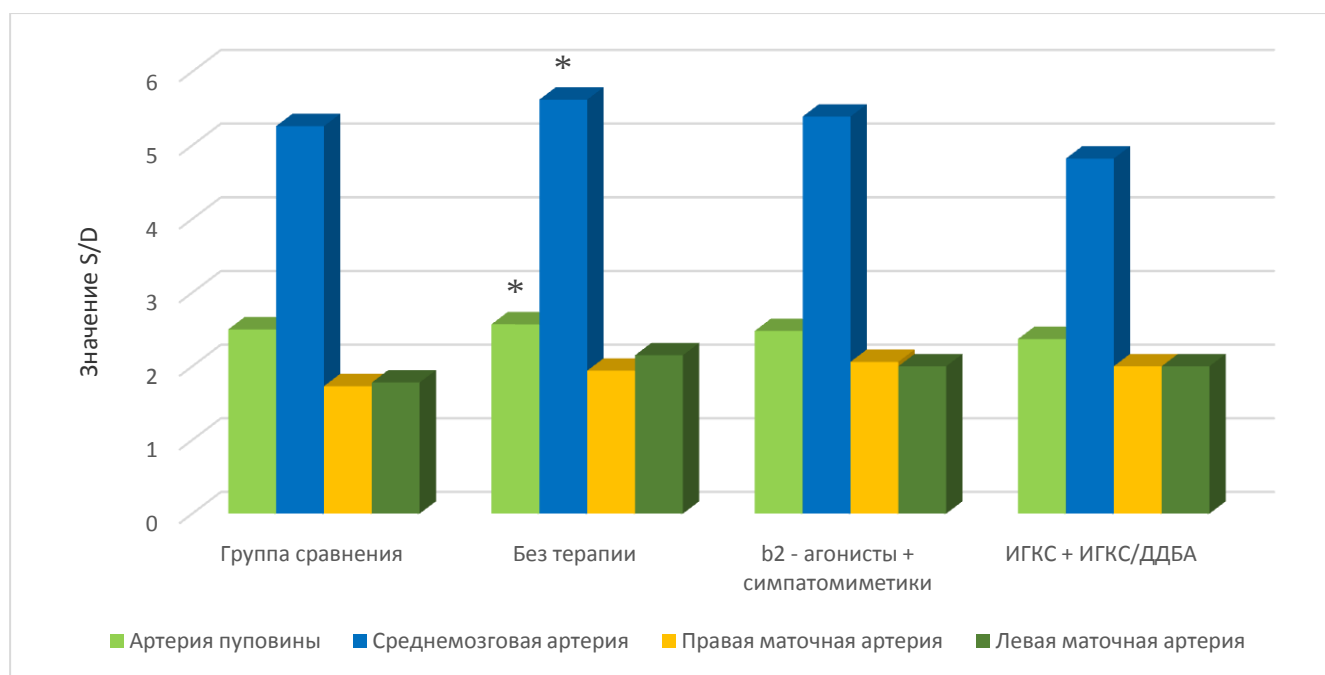
Исследуемые сосуды	Группа сравнения	Без терапии	β_2 -агонисты + симпатомиметики	ИГКС + ИГКС/ДДБА
Артерия пуповины	0,80±0,01	0,85±0,02	0,89±0,03	0,90±0,03
Среднемозговая артерия плода	1,42±0,04	1,61±0,11	1,47±0,07	1,47±0,03
Правая маточная артерия	0,78±0,03	0,70±0,03	0,77±0,06	0,75±0,05
Левая маточная артерия	0,81±0,02	0,78±0,04	0,87±0,10	0,72±0,04

Анализ уровня RI в артериях пуповины, среднемозговых артериях, правой и левой маточных артериях не показал различий во всех подгруппах и отклонений от нормальных величин (таблица 39).

Как показывают полученные данные, величины S/D были существенно выше как в артериях пуповины, так и в среднемозговых артериях плода у пациенток, не получавших адекватной базисной терапии во втором триместре беременности по сравнению с больными, принимавшими ИГКС или ИГКС/ДДБА. Различий между подгруппами по величинам S/D в правой и левой маточной артерии выявлено не было (рисунок 22).

Таблица 39 – Показатели RI у беременных, страдающих БА, в сопоставлении с характером терапии, проводившейся в первом триместре и в группе сравнения

Исследуемые сосуды	Группа сравнения	Без терапии	β_2 -агонисты + симпатомиметики	ИГКС + ИГКС/ДДБА
Артерия пуповины	0,53±0,02	0,58±0,01	0,59±0,01	0,59±0,01
Среднемозговая артерия плода	0,88±0,02	0,84±0,03	0,79±0,01	0,83±0,01
Правая маточная артерия	0,49±0,01	0,46±0,01	0,49±0,02	0,48±0,02
Левая маточная артерия	0,49±0,02	0,50±0,02	0,47±0,01	0,51±0,03

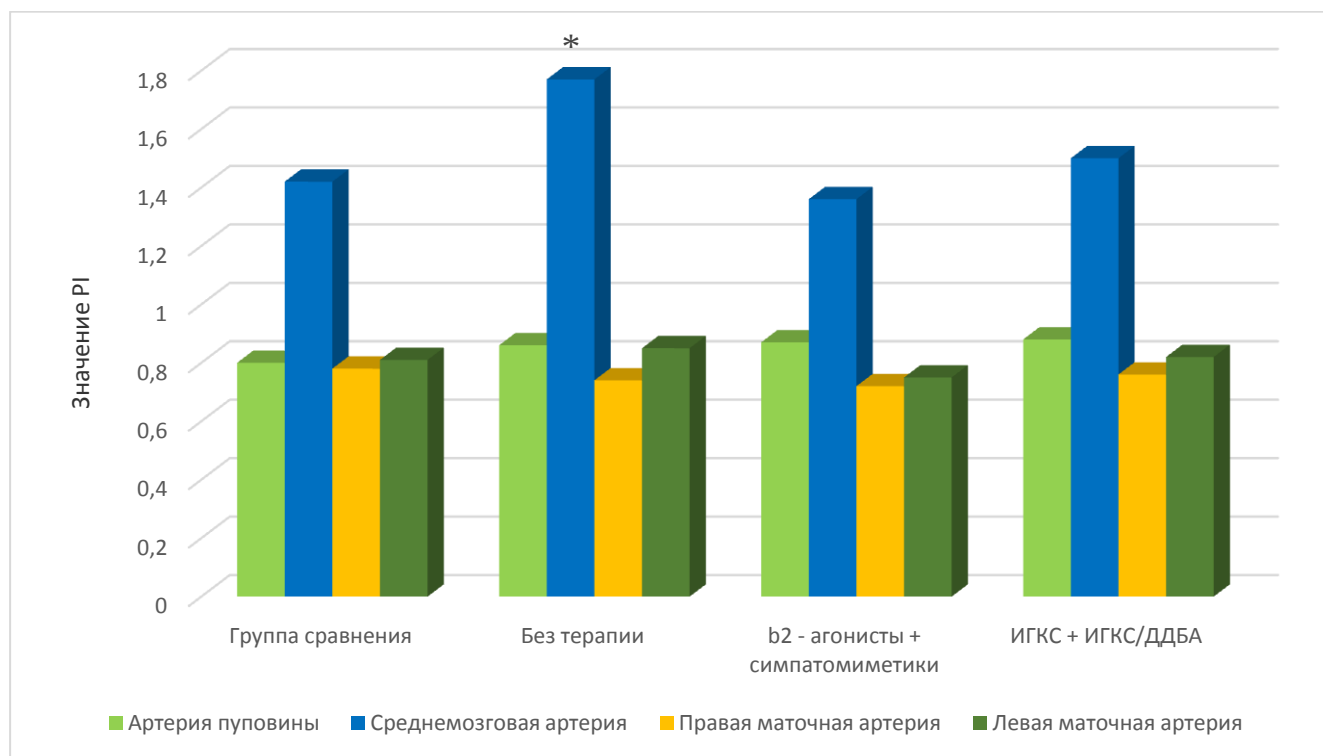


* – $p < 0,05$.

Рисунок 22 – Показатели S/D у беременных, страдающих БА, в сопоставлении с терапией, проводившейся во втором триместре беременности и в группе сравнения.

Анализ уровней RI беременных, страдающих БА, в сопоставлении с терапией, проводившейся во втором триместре, показал достоверное ($p < 0,05$) повышение данного показателя в среднемозговой артерии плода в группе

больных, не получавших адекватной терапии. Также отмечен более высокий уровень RI в левой маточной артерии у пациенток, не получавших терапии по сравнению с подгруппой, принимавшей короткодействующие β_2 -агонисты или симпатомиметики (рисунок 23).



* – $p < 0,05$.

Рисунок 23 – Показатели RI у беременных, страдающих БА, в сопоставлении с терапией, проводившейся во втором триместре и в группе сравнения.

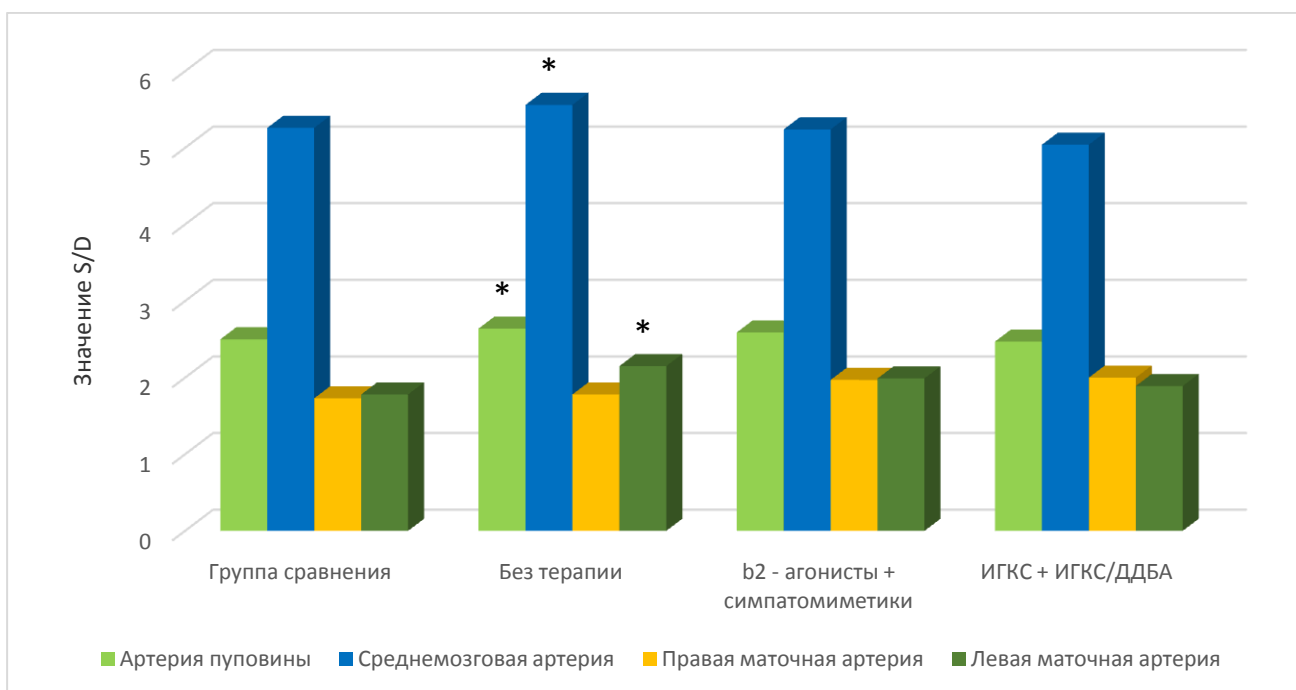
Согласно полученным данным, показатели RI у пациенток, не получавших терапии, а также в подгруппе, принимавшей короткодействующие β_2 -агонисты или симпатомиметики имел отчетливую тенденцию к повышению в артерии пуповины в сопоставлении с таковыми в группе сравнения (таблица 40).

К третьему триместру беременности большинству больных с персистирующим течением заболевания была назначена адекватная базисная терапия. Однако часть из них отказалась от приема ИГКС или ИГКС+ДДБА. Сравнение уровней S/D в подгруппах пациенток, получавших адекватную базисную терапию и отказавшихся от нее, показало достоверные различия

показателей в артерии пуповины, среднемозговой артерии плода и левой маточной артерии ($p<0,05$) (рисунок 24).

Таблица 40 – Показатели RI у беременных, страдающих БА, в сопоставлении с терапией, проводившейся во втором триместре и в группе сравнения

Исследуемые сосуды	Группа сравнения	Без терапии	β_2 -агонисты + симпатомиметики	ИГКС + ИГКС/ДДБА
Артерия пуповины	$0,53\pm 0,02$	$0,58\pm 0,02$	$0,59\pm 0,03$	$0,54\pm 0,01$
Среднемозговая артерия плода	$0,88\pm 0,02$	$0,81\pm 0,01$	$0,78\pm 0,01$	$0,80\pm 0,01$
Правая маточная артерия	$0,49\pm 0,01$	$0,44\pm 0,02$	$0,48\pm 0,03$	$0,48\pm 0,01$
Левая маточная артерия	$0,49\pm 0,02$	$0,47\pm 0,03$	$0,49\pm 0,02$	$0,51\pm 0,01$



* – $p<0,05$.

Рисунок 24 – Показатели S/D у беременных, страдающих БА, в сопоставлении с терапией, проводившейся в третьем триместре беременности и в группе сравнения.

Отсутствие плановой базисной терапии в третьем триместре беременности также коррелировало с повышением PI в среднемозговой артерии плода и левой маточной артерии, которое достоверно ($p<0,05$) отличалось от показателей в подгруппе больных, получавших ИГКС+ИГКС/ДДБА (таблица 41).

Таблица 41 – Показатели PI у беременных, страдающих БА, в сопоставлении с терапией, проводившейся в третьем триместре беременности и в группе сравнения

Исследуемые сосуды	Группа сравнения	Без терапии	β_2 -агонисты + симпатомиметики	ИГКС + ИГКС/ДДБА
Артерия пуповины	0,80±0,01	0,87±0,05	0,91±0,05	0,83±0,02
Среднемозговая артерия плода	1,42±0,04	1,57±0,06*	1,47±0,05	1,41±0,07
Правая маточная артерия	0,78±0,03	0,75±0,03	0,71±0,07	0,67±0,04
Левая маточная артерия	0,81±0,02	0,92±0,05*	0,82±0,05	0,69±0,1
Примечание – * – $p<0,05$.				

Аналогичные изменения были выявлены при исследовании показателей RI (таблица 42).

Таблица 42 – Показатели RI у беременных, страдающих БА, в сопоставлении с терапией, проводившейся в третьем триместре беременности

Исследуемые сосуды	Группа сравнения	Без терапии	β_2 -агонисты + симпатомиметики	ИГКС + ИГКС/ДДБА
Артерия пуповины	0,53±0,02	0,57±0,02	0,60±0,02	0,58±0,01
Среднемозговая артерия плода	0,88±0,02	0,89±0,02*	0,78±0,01	0,80±0,01

Продолжение таблицы 42

Исследуемые сосуды	Группа сравнения	Без терапии	β_2 -агонисты + симпатомиметики	ИГКС + ИГКС/ДДБА
Правая маточная артерия	0,49±0,01	0,43±0,02	0,47±0,03	0,48±0,01
Левая маточная артерия	0,49±0,02	0,51±0,01*	0,49±0,03	0,44±0,04
Примечание – * – $p < 0,05$.				

Представленные результаты свидетельствуют о том, что начиная со второго триместра, отсутствие адекватной базисной терапии обуславливает повышение S/D и PI в среднемозговой артерии плода, а в третьем триместре беременности при отказе больных от терапии выявляются достоверные различия S/D, PI и RI в среднемозговой артерии плода и левой маточной артерии.

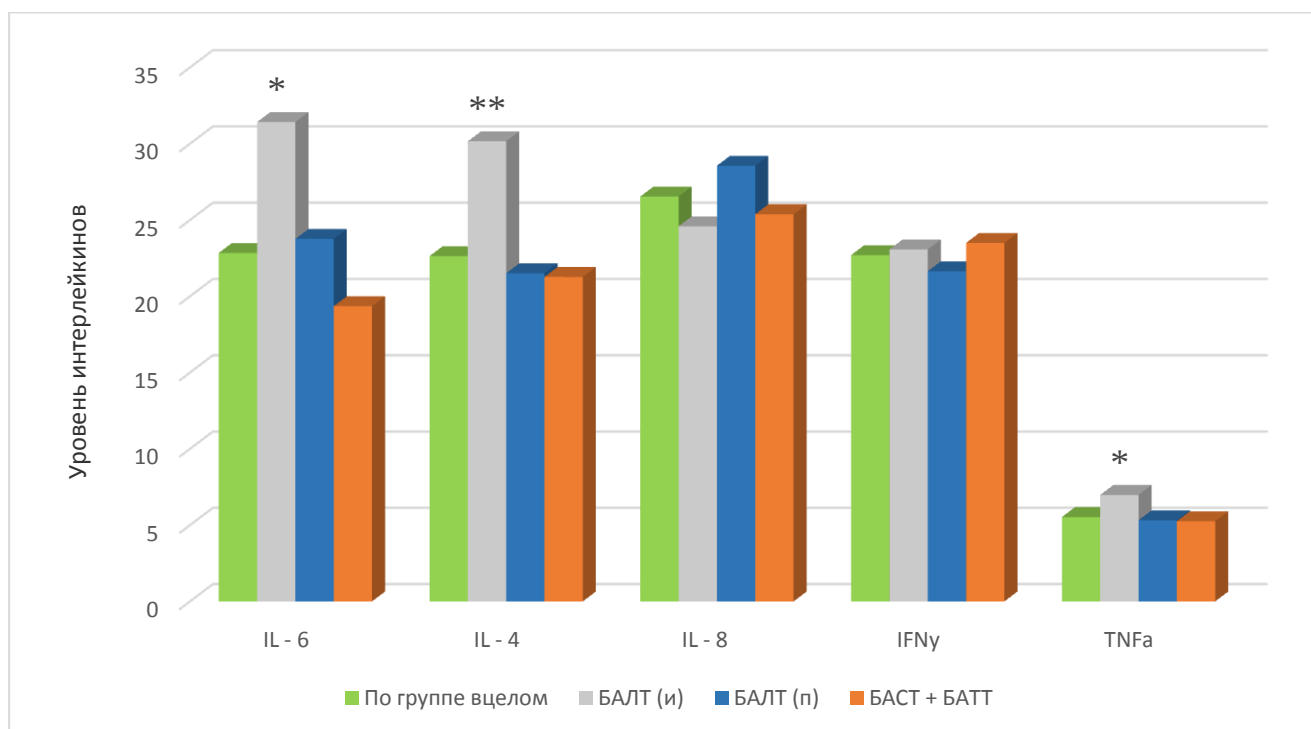
Таким образом, формирование патологических изменений в сосудистом русле фетоплацентарного комплекса чаще отмечаются у пациенток, не получавших активной терапии. Использование ИГКС и комбинированных препаратов базисной терапии оказывает положительное влияние на нормализацию маточно-плацентарного кровотока у беременных с различными степенями тяжести БА.

3.5 Исследование цитокинов в сыворотке крови у беременных с бронхиальной астмой

Для оценки иммунного статуса беременных, страдавших БА, было проведено исследование содержания IL-4, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF α в сыворотке крови.

Как показывают полученные данные, уровень IL-6 в подгруппе больных бронхиальной астмой с интермиттирующим течением БА был достоверно ($p=0,05$) выше, чем в среднем по всей группе больных, в то время, как уровень

этого цитокина в подгруппах с БАЛТ(п) и БАСТ+БАТТ практически не отличался от такового по всей группе пациенток (рисунок 25).



* – $p=0,05$; ** – $p=0,01$.

Рисунок 25 – Уровень интерлейкинов у больных с различной тяжестью течения БА.

Уровень IL-4 также был существенно выше в подгруппе с легким интермиттирующим течением бронхиальной астмы (различия достоверны при $p=0,01$). При исследовании уровня TNFα в подгруппах БАЛТ(п) и БАСТ+БАТТ различий со средними значениями по всей группе отмечено не было, в то время, как при легком интермиттирующим течении выявлено достоверное ($p=0,01$) повышение значения данного показателя. Уровень IL-8 и IFNγ практически не отличался у беременных различных подгрупп.

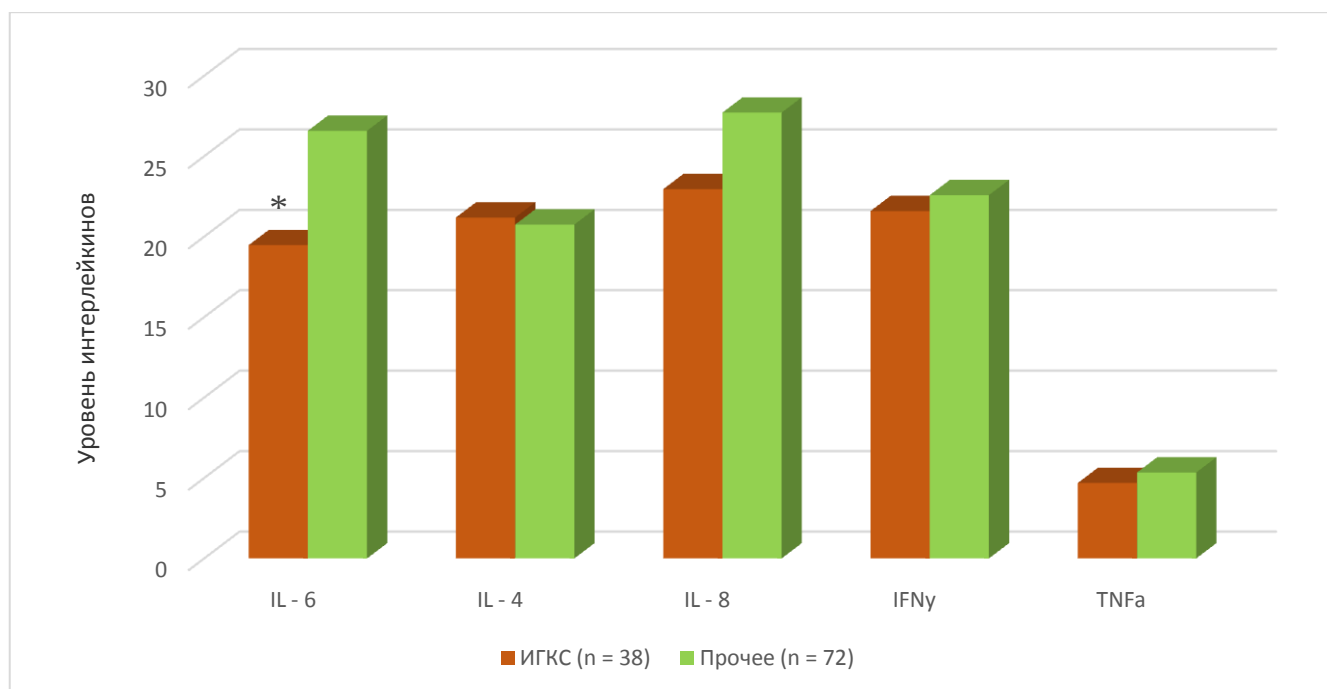
Анализ уровня цитокинов у беременных в зависимости от наличия контроля астмы показал повышение значений IL-6 у женщин с неконтролируемой астмой, по сравнению с группой в целом, и подгруппой беременных с контролируемой БА ($p=0,05$). В подгруппе с контролируемой БА, несмотря на то, что в нее вошли

пациентки со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, уровень IL-6 был ниже, чем в группе больных бронхиальной астмой в целом. Уровень IL-4 практически не отличался в подгруппе с неконтролируемым течением бронхиальной астмы различной степени тяжести (БАЛТ(п)+БАСТ+БАТТ) от такового по всей группе больных и был несколько ниже у женщин с контролируемой БА. При исследовании уровня IL-8, TNFa было обнаружено некоторое повышение его значения у женщин с неконтролируемой астмой, по сравнению с группой пациенток с контролируемой астмой и по группе в целом. Уровень IFNy не различался у беременных различных подгрупп (таблица 43).

Таблица 43 – Уровень интерлейкинов у больных с различным характером течения БА

Группы пациентов	IL-6	IL-4	IL-8	IFNy	TNFa
По группе в целом	22,84±1,51	22,63±0,96	26,54±1,66	22,70±0,74	5,53±0,33
БАЛТ(п) + БАСТ+БАТТ неконтролируемая (n=39)	25,89±1,20*	22,80±1,78	28,85±3,74	21,33±0,98	5,99±0,65
p=	0,05	0,93	0,52	0,34	0,50
БАЛТ(п) + БАСТ+БАТТ контролируемая (n=55)	18,81±1,29	20,56±1,06	25,71±1,82	23,39±1,07	4,88±0,38
p=	0,08	0,17	0,75	0,59	0,22

Анализ уровня IL-6 в сопоставлении с характером проводившейся терапии показал достоверное повышение его уровня ($p=0,03$) в группе пациенток, длительно не получавших активной терапии, в сравнении с группой беременных, получавших ИГКС или ИГКС/ДДБА (рисунок 26). При исследовании уровней IL-4, IFNy, TNFa в подгруппах, различий в значениях не отмечено.



* – $p=0,03$.

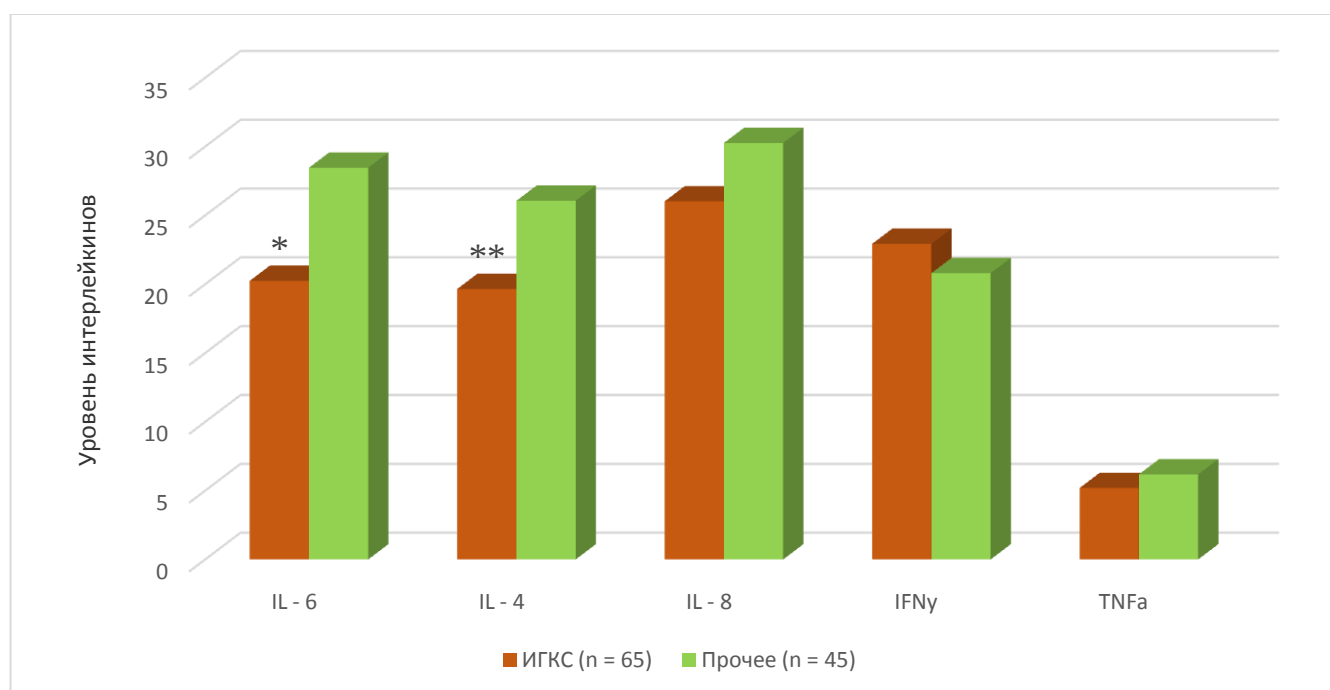
Рисунок 26 – Уровень интерлейкинов в сопоставлении с характером проводившейся терапии у беременных с БА.

После коррекции терапии, в связи с недостаточной эффективностью ее при первичном обращении, различия в уровне IL-6 в подгруппе пациенток, не получавших адекватной терапии и больных, которым были назначены ИГКС, сохранились. Различия не были достоверными из-за значительных колебаний уровня этого цитокина в подгруппе пациенток, не получавших ИГКС (таблица 44).

Таблица 44 – Уровень интерлейкинов в сопоставлении с коррекцией терапии у беременных с БА

Характер терапии БА	IL-6	IL-4	IL-8	IFN γ	TNF α
ИГКС (n=48)	19,70 $\pm$ 1,41	21,24 $\pm$ 1,02	26,19 $\pm$ 1,81	22,96 $\pm$ 0,96	5,06 $\pm$ 0,35
Прочее (n=62)	25,22 $\pm$ 4,27	21,85 $\pm$ 3,37	23,26 $\pm$ 5,09	22,15 $\pm$ 1,60	6,02 $\pm$ 1,13
p=	0,21	0,82	0,52	0,71	0,30

На фоне терапии, проводившейся в полном объеме в третьем триместре беременности, уровень IL-6 у женщин, получавших адекватную базисную терапию ИГКС или ИГКС/ДДБА, был достоверно ($p=0,03$) ниже по сравнению с группой пациенток без активной терапии, так же, как и уровень IL-4 ($p=0,05$). При исследовании TNF α было выявлено некоторое повышение уровня данного интерлейкина у женщин, не получавших базисную терапию, по сравнению с предыдущими исследованиями. Значение IFN γ у пациенток различных подгрупп практически не отличалось (рисунок 27).



* – $p=0,03$; ** – $p=0,05$.

Рисунок 27 – Уровень интерлейкинов в сопоставлении с терапией бронхиальной астмы в третьем триместре у беременных с БА.

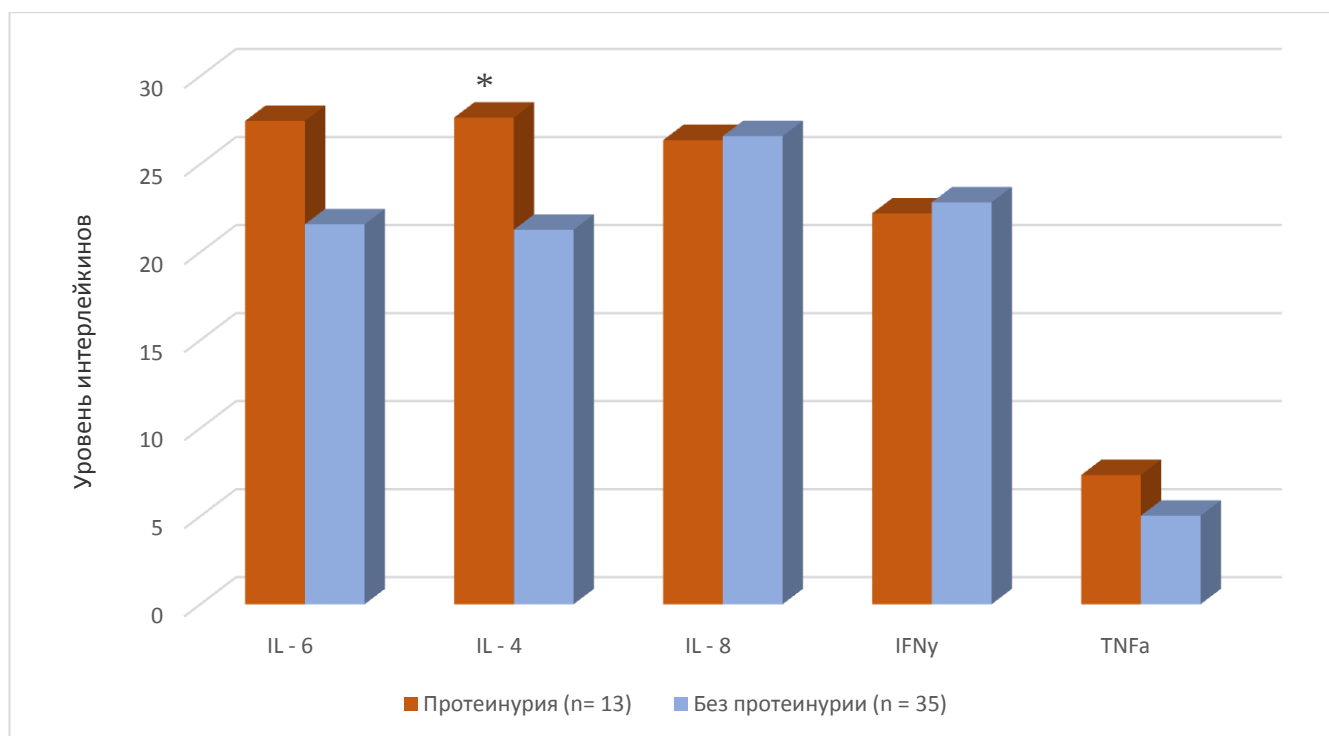
Анализ уровня цитокинов у беременных был проведен на сроках в 32-34 недели беременности. Было проведено сопоставление уровней цитокинов в плазме крови в зависимости от дебютировавших в этот период времени гипертензионных расстройств. При сопоставлении уровней IL-4 в группе беременных с гестационной гипертензией и нормальными цифрами артериального давления было выявлено повышение средних значений IL-4 в группе беременных

с гестационной гипертонией, по сравнению с пациентками, у которых отмечались нормальные показатели артериального давления (различия достоверны при $p=0,02$). Уровень IL-6 также был несколько повышен у данной группы беременных (различия недостоверны $p=0,19$). При исследовании уровня IL-8, IFN γ и TNF α , их значения практически не отличались у женщин обеих подгрупп (таблица 45).

Таблица 45 – Уровень интерлейкинов в сопоставлении с уровнем артериального давления у беременных с БА

Уровень АД	IL-6	IL-4	IL-8	IFN γ	TNF α
Гестационная гипертония (n=19)	25,70 $\pm$ 2,56	25,72 $\pm$ 1,89	27,50 $\pm$ 2,88	22,70 $\pm$ 1,47	6,34 $\pm$ 0,64
Нормальное АД (n=29)	21,44 $\pm$ 1,85	21,12 $\pm$ 1,03	26,07 $\pm$ 2,05	22,69 $\pm$ 0,84	5,13 $\pm$ 0,36
p=	0,19	0,02	0,69	1,00	0,08

При исследовании уровня цитокинов в зависимости от наличия протеинурии было обнаружено достоверное повышение IL-4 у пациентов с данной патологией, по сравнению с больными без нее ($p=0,01$). У беременных с протеинурией также наблюдалось некоторое повышение IL-6 и TNF α . Уровень IL-8 и IFN γ практически не отличался у беременных различных подгрупп (рисунок 28).



* – $p=0,01$.

Рисунок 28 – Уровень интерлейкинов в сопоставлении с наличием протеинурии у беременных с БА.

При сравнении уровней интерлейкинов у беременных с развитием гипертензивных расстройств было обнаружено, что уровни IL-4 и TNFα в группе пациенток с гестационной гипертонией или гестационной протеинурией был достоверно ($p=0,001$ и $p=0,0001$ соответственно) выше, чем в среднем по всей группе больных. В подгруппе пациенток, у которых в дальнейшем было отмечено развитие умеренной преэклампсии уровни всех интерлейкинов, за исключением IFNγ были значительно выше, чем в подгруппах больных с гестационной гипертонией или гестационной протеинурией ($p=0,0001$). Однако при тяжелой преэклампсии было отмечено достоверное ($p=0,002$) повышение и этого интерлейкина. Уровень IL-8 практически не отличался у пациенток по группе в целом и у женщин с гестационной гипертонией или гестационной протеинурией, однако отмечалось значительное нарастание содержания в крови IL-8 у беременных с развитием преэклампсии и усугубление этого процесса при нарастании тяжести преэклампсии (таблица 46).

Таблица 46 – Уровень интерлейкинов в сопоставлении с развитием гипертензивных расстройств у беременных с БА

Гипертензивные расстройства	IL-6	IL-4	IL-8	IFN γ	TNF α
По группе в целом (n=48)	15,55 $\pm$ 0,78	16,18 $\pm$ 0,50	19,62 $\pm$ 1,00	22,70 $\pm$ 0,48	3,32 $\pm$ 0,13
Гестационная гипертензия или гестационная протеинурия (n=32)	17,26 $\pm$ 1,80	20,53 $\pm$ 0,96	20,96 $\pm$ 1,31	20,77 $\pm$ 1,20	4,66 $\pm$ 0,21
p=	0,249	0,001	0,457	0,208	0,0001
Умеренная преэклампсия (n=13)	38,48 $\pm$ 1,71	33,65 $\pm$ 0,96	42,77 $\pm$ 3,70	25,56 $\pm$ 1,95	9,50 $\pm$ 0,39
p=	0,0001	0,0001	0,0001	0,110	0,0001
Тяжелая преэклампсия (n=3)	53,30 $\pm$ 9,21	34,47 $\pm$ 2,09	51,49 $\pm$ 10,05	28,27 $\pm$ 2,61	10,06 $\pm$ 1,35
p=	0,0001	0,0001	0,0001	0,002	0,0001
Умеренная + тяжелая преэклампсия (n=16)	40,95 $\pm$ 2,34	33,79 $\pm$ 0,85	44,22 $\pm$ 3,46	26,01 $\pm$ 1,68	9,59 $\pm$ 0,38
p=	0,0001	0,0001	0,0001	0,05	0,0001

Таким образом, анализ уровня интерлейкинов у больных бронхиальной астмой показал повышение ряда показателей интенсивности воспаления в подгруппах женщин с легким интермиттирующим течением заболевания, по сравнению с подгруппами среднетяжелого и тяжелого течения бронхиальной астмы. Сходные данные наблюдались у пациенток с неконтролируемым течением заболевания по сравнению подгруппой беременных, у которых контроль заболевания был достигнут. Отсутствие адекватной базисной терапии ИГКС также отражалось на повышении уровня интерлейкинов. Наиболее значительное изменение цитокинового профиля было отмечено в подгруппе пациенток, у которых в дальнейшем развились тяжелые осложнения беременности в третьем триместре – умеренной и тяжелой преэклампсии. Так как эти осложнения

беременности существенно чаще отмечаются у пациенток, не получавших адекватной базисной терапии, можно сделать вывод о том, что полноценная терапия, то есть использование ИГКС и комбинированных препаратов, оказывает влияние не только на течение бронхиальной астмы в период беременности, но и на частоту развития осложнений, особенно в третьем триместре гестации.

При проведении корреляционного анализа по методу квадратов (метод Пирсона) была получена корреляция между RI в артерии пуповины и уровнем IFNy (0,41), достоверность $p < 0,001$ (таблица 47).

Таблица 47 – Корреляционные связи между показателями доплерометрии в артерии пуповины и уровнем изученных интерлейкинов

S/D	К корреляции	Ошибка К корреляции	t
IL-6	0,04	0,27	3,74
TNF α	0,10	0,27	3,76
IL-8	-0,08	0,27	3,75
IFNy	0,06	0,27	3,75
IL-4	0,03	0,27	3,74
RI	К корреляции	Ошибка К корреляции	t
IL-6	-0,14	0,26	3,78
TNF α	0,15	0,26	3,79
IL-8	-0,13	0,27	3,77
IFNy	0,41	0,24	4,10
IL-4	0,05	0,27	3,75
PI	К корреляции	Ошибка К корреляции	t
IL-6	-0,23	0,26	3,84
TNF α	0,07	0,27	3,75
IL-8	-0,34	0,25	3,98
IFNy	0,13	0,26	3,78
IL-4	0,07	0,27	3,75
Примечание – $p < 0,001$.			

Также выявлены прямые корреляционные связи между S/D в левой маточной артерии и уровнем IL-6 (0,53), TNF (0,31), IFN γ (0,32). Имелись прямые корреляционные связи PI и RI в левой маточной артерии и IL-6 (0,41 и 0,60 соответственно), а также PI и RI и IL-8 (0,37 и 0,40) с достоверностью различий $p < 0,001$ (таблица 48). Все показатели доплерометрии левой маточной артерии имели корреляционные связи различной силы с уровнем IL-4.

Таблица 48 – Корреляционные связи между показателями доплерометрии в левой маточной артерии и уровнем изученных интерлейкинов

S/D	K корреляции	Ошибка K корреляции	t
IL-6	0,53	0,23	4,40
TNF α	0,31	0,25	3,94
IL-8	0,22	0,26	3,84
IFN γ	0,32	0,25	3,96
IL-4	0,26	0,26	3,87
RI	K корреляции	Ошибка K корреляции	t
IL-6	0,60	0,21	4,67
TNF α	0,21	0,26	3,83
IL-8	0,40	0,25	4,08
IFN γ	0,16	0,26	3,79
IL-4	0,37	0,25	4,03
PI	K корреляции	Ошибка K корреляции	t
IL-6	0,41	0,25	3,95
TNF α	0,04	0,28	3,61
IL-8	0,37	0,26	3,88
IFN γ	-0,04	0,28	3,61
IL-4	0,28	0,27	3,75
Примечание – $p < 0,001$.			

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о прямой связи изменений в системе иммунного ответа с показателями плодово-плацентарного кровообращения. Наиболее сильными являются корреляционные связи с уровнем IL-6.

Клинико-статистический анализ позволил установить наиболее значимые факторы риска развития гипертензивных расстройств и преэклампсии

1. Наличие обострения бронхиальной астмы в первом триместре беременности.
2. Тяжесть течения бронхиальной астмы.
3. Средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов, назначавшихся пациентке в период беременности.
4. Содержание в крови интерлейкина 6.

Были введены следующие обозначения для факторов развития преэклампсии (таблица 49):

Таблица 49 – Факторы риска развития ПЭ

Отсутствие обострения	0
Легкое обострение	1
Выраженное обострение	2
<i>Тяжесть течения БА</i>	
Легкое интермиттирующее течение (БАЛТ(и))	1
Легкое персистирующее контролируемое течение (БАЛТ(к))	2
Легкое персистирующее неконтролируемое течение (БАЛТ(н/к))	3
Средней тяжести контролируемое течение (БАСТ(к))	4
Средней тяжести неконтролируемое течение (БАСТ(н/к))	5
<i>Длительность приема ИГКС</i>	
Отсутствовали	0
I триместр	1
II триместр	2
III триместр	3
<i>Дозы ИГКС</i>	
Отсутствовали	0
Низкие	1
Средние	2
Высокие	3

Продолжение таблицы 49

<i>Гипертензионные расстройства и преэклампсия</i>	
Не развилась	0
Гипертензия	1
Умеренная преэклампсия	2
Тяжелая преэклампсия	3

Полученные данные были сформированы в объединённые внутригрупповые матрицы (таблица 50).

Таблица 50 – Объединенные внутригрупповые матрицы (корреляции)

Ухудшение в I триместре	1,000	-,169	-,034	,169	,036	,243	,016	,104	,020
Тяжесть БА	-,169	1,000	,729	,619	-,063	-,028	,266	,190	,127
Длительность заболевания	-,034	,729	1,000	,779	,070	,173	,290	,131	,159
Доза ИГКС	,169	,619	,779	1,000	,155	,223	,300	,249	,244
IL-6	,036	-,063	,070	,155	1,000	,523	,535	,115	,537
IFN γ	,243	-,028	,173	,223	,523	1,000	,304	,298	,709
IL-8	,016	,266	,290	,300	,535	,304	1,000	,241	,549
TNF α	,104	,190	,131	,249	,115	,298	,241	1,000	,256
IL-4	,020	,127	,159	,244	,537	,709	,549	,256	1,000

Пошаговый дискриминантный анализ методом включения позволил сформировать высокоинформативный набор 4-х признаков, позволяющий прогнозировать с помощью линейной дискриминантной модели появление преэклампсии у беременных до развития клинической картины. Порядок включения признаков в модель представлен в таблице 51:

Таблица 51 – Порядок включения признаков модели появления ПЭ

Шаг	Введенные	Лямбда Уилкса							
		статистика	ст.св1	ст.св2	ст.св3	точное значение F			
						статистика	ст.св1	ст.св2	значение
1	Ухудшение в I триместре	,275	1	1	68,000	179,444	1	68,000	,000
2	IL-6	,209	2	1	68,000	126,550	2	67,000	,000
3	Доза ИГКС	,173	3	1	68,000	105,129	3	66,000	,000
4	Тяжесть БА	,157	4	1	68,000	87,207	4	65,000	,000

На каждом шаге отбора признаков в модель включалась переменная, минимизирующая индикатор 'лямбда Уилкса'.

Для отобранного набора 4-х признаков были рассчитаны коэффициенты и константы линейных дискриминантных функций модели прогнозирования гипертензионных расстройств. Решение по отнесению пациентки к группе 0+1 или к группе 2+3 принимается при сравнении значений, рассчитанных для нее ЛДФ (линейная дискриминантная функция Фишера). Какая ЛДФ больше – в ту группу относится пациентка по модели прогноза (таблица 52).

Таблица 52 – Коэффициенты классифицирующей функци

	ГР 0+1 и 2+3	
	0+1	2+3
Ухудшение в I триместре	6,011	16,796
Тяжесть БА	3,002	4,676
Доза ИГКС	-1,142	-4,610
IL-6	,271	,616
(Константа)	-8,774	-32,431

Линейные дискриминантные функции Фишера (ЛДФ)

ЛДФ1= (код ухудшение) *6,011 + (код Тяжесть БА) *3,002 + (код доза)*(-1,142) + (код IL-6)*0,271-8,774;

ЛДФ2= (код ухудшение)*16,796 + (код Тяжесть БА)*4,676 + (код доза)*(-1,142) + (код IL-6)*0,616 - 32,431.

Результаты проверки правильности прогнозирования с помощью разработанной модели на обучающей выборке (исходные данные) и при контрольной проверке специальной процедурой несмещенной оценки правильности прогнозирования (кросс-проверка) представлены в таблице 53.

Таблица 53 – Результаты проверки правильности прогнозирования ПЭ

Результаты классификации ^{а,с}					
ГР 0+1 и 2+3			Предсказанная принадлежность к группе		Итого
			0+1	2+3	
Исходные	частота	0+1	87	0	87
		2+3	0	23	23
	%	0+1	100,0	0,0	100,0
		2+3	0,0	100,0	100,0
Кросс-проверенные ^б	частота	0+1	87	0	87
		2+3	0	23	23
	%	0+1	100,0	0,0	100,0
		2+3	0,0	100,0	100,0
Примечание – а – 100,0% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно; б – кросс-проверка проводится только для наблюдений в анализе. При кросс-проверке каждое наблюдение классифицируется функциями, выведенными по всем наблюдениям, за исключением его самого; с – 100,0% перекрестно-проверяемых сгруппированных наблюдений классифицировано правильно.					

Полученные результаты проверки работоспособности модели показывают ее исключительно высокую надёжность (100% повальность прогнозирования

и по обучающей выборке и при контрольной оценке), что позволяет рекомендовать ее к применению в клинической практике.

3.6 Оценка антропометрических показателей новорожденных

3.6.1 Оценка антропометрических показателей новорожденных в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Исследование веса детей при рождении в зависимости от степени тяжести БА у матерей показало уменьшение веса мальчиков при нарастании степени тяжести БА (различия недостоверны). В том случае, если бронхиальная астма дебютировала в период беременности, вес мальчиков был больше, чем при всех остальных степенях тяжести БА. Анализ массы тела девочек показал уменьшение его при дебюте БА у матери. В остальных подгруппах различий в средних значениях с мальчиками не наблюдалось. Аналогичные результаты получены при анализе всей группы новорожденных (таблица 54).

Таблица 54 – Средние значения веса детей при рождении в зависимости от степени тяжести течения БА у матери

Степень тяжести БА	Мальчики	Девочки	Группа детей в целом
Дебют n=4 (м – 1, д – 3)	3 850 ± 0	3 146,67 ± 221,01	3 322,5 ± 235,24
БАЛТ(и) n=12 (м – 6, д – 6)	3 420,0 ± 201,43	3 433,33 ± 106,70	3 431,68 ± 108,72
БАЛТ(п) n=42 (м – 21, д – 21)	3 331,43 ± 118,38	3 248,57 ± 89,16	3 290,0 ± 73,47
БАСТ + БАТТ n=53 (м – 26, д – 27)	3 237,2 ± 71,36	3 280,21 ± 163,97	3 279,95 ± 112,24

Средние значения длины тела новорожденных мальчиков были несколько больше чем девочек, рожденных от матерей с различными степенями тяжести БА, особенно при дебюте БА (различия недостоверны). При этом, у мальчиков, у матерей которых наблюдалась БАЛТ(п), длина тела была несколько меньше, чем в среднем по всей группе мальчиков. У девочек, матери которых страдали БАЛТ(и) длина тела была несколько больше, чем в среднем по всей группе девочек (таблица 55).

Таблица 55 – Средние значения длины тела детей при рождении в зависимости от степени тяжести БА у матери

Степень тяжести БА	Мальчики	Девочки	Группа детей в целом
Дебют, n=4 (м – 1, д – 3)	52	50,0 ± 1,0	50,5 ± 0,87
БАЛТ(и), n=12 (м – 6, д – 6)	51,83 ± 0,91	51,0 ± 0,51	51,42 ± 0,51
БАЛТ(п), n=42 (м – 21, д – 21)	50,86 ± 0,55	50,24 ± 0,55	50,55 ± 0,39
БАСТ + БАТТ, n=53 (м – 26, д – 27)	51,34 ± 0,45	50,83 ± 0,61	51,0 ± 0,42

У женщин с диагностированным дебютом БА во время беременности, родилось три девочки и один мальчик. В остальных подгруппах различий в значениях получено не было (таблица 56).

Таблица 56 – Распределение по полу новорожденных, матери которых страдали бронхиальной астмой различной тяжести течения

Степень тяжести БА	Мальчики		Девочки		Группа детей в целом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дебют	1	25±21,65	3	75±21,65	4	3,6±1,78
БАЛТ(и)	6	50±14,43	6	50±14,43	12	10,81±2,96
БАЛТ(п)	21	50±7,72*	21	50±7,72	42	37,84±4,62

Продолжение таблицы 56

Степень тяжести БА	Мальчики		Девочки		Группа детей в целом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
БАСТ + БАТТ	26	49,1±6,87	27	50,9±6,87	53	47,75±4,76
Всего	54	48,65±4,77	57	51,35±4,77	111	100
Примечание – * – $p<0,05$.						

Средние значения веса новорожденных мальчиков было наименьшим при трудно контролируемом течении БА у матерей во время беременности ($p<0,05$). У девочек, рожденных от матерей с дебютом БА и трудно контролируемом течении заболевания, вес также был наименьшим (различия недостоверны). Наибольший вес наблюдался у мальчиков, матери которых отметили улучшение течения БА в период беременности, у девочек – матери которых не отмечали перемен в самочувствии (рисунок 29). У женщин, отметивших улучшение состояния во время беременности, младенцев женского пола не было.

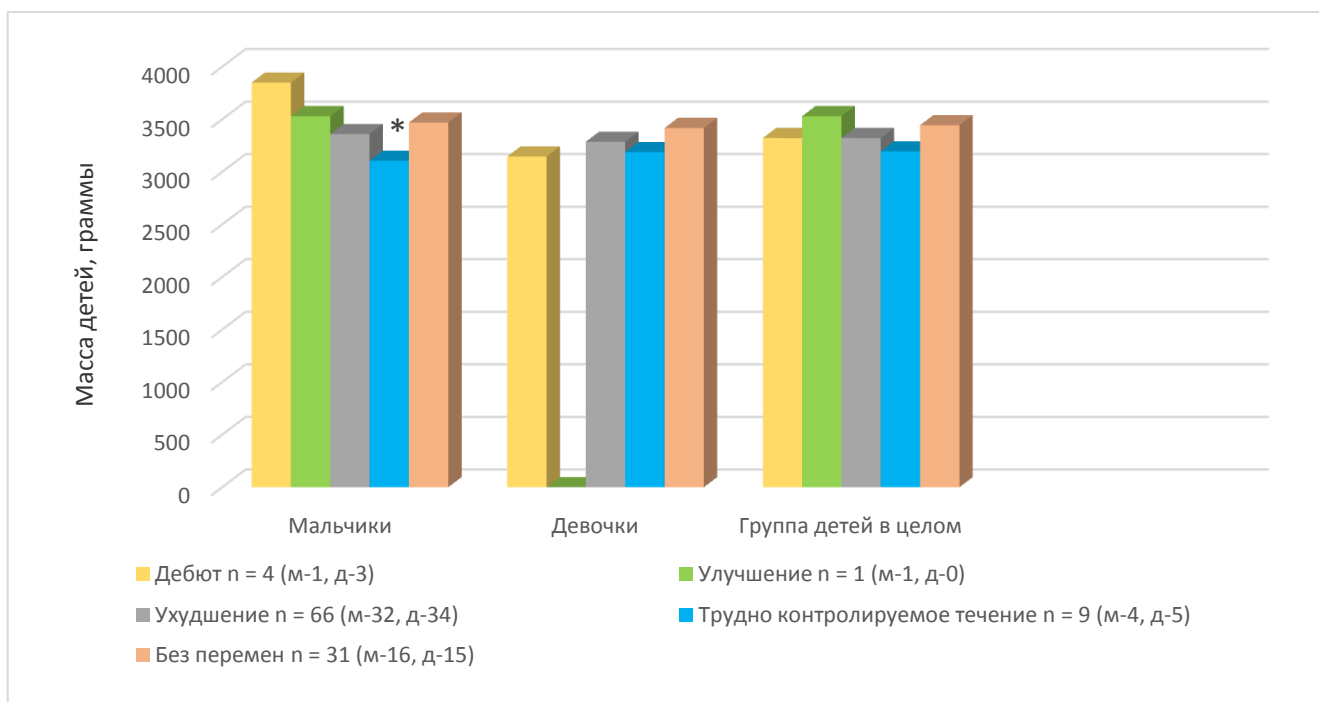


Рисунок 29 – Средние значения веса детей при рождении в зависимости от характера течения БА на фоне беременности.

Анализ среднего значения длины тела мальчиков показал наименьшее значение его при трудно контролируемом течении БА у их матерей, наибольший – при улучшении состояния на фоне беременности. У мальчиков, матери которых не отмечали перемен в самочувствии или отмечали ухудшение состояния на фоне беременности, средние значения длины тела практически не отличались друг от друга. Наибольшая длина тела девочек была отмечена в подгруппе, матери которой не отмечали перемен в самочувствии. По другим подгруппам существенных различий в длине тела новорожденных девочек в зависимости от характера течения БА во время беременности выявлено не было (таблица 57).

Таблица 57 – Средние значения длины тела детей при рождении в зависимости от характера течения БА на фоне беременности

Степень тяжести БА	Мальчики	Девочки	Группа детей в целом
Дебют n=4 (м – 1, д – 3)	52	50±1,0	50,5±0,87
Улучшение n=1 (м – 1, д – 0)	53	–	53
Ухудшение n=66 (м – 32, д – 34)	51,22 ± 0,43	50,5 ± 0,47	50,85 ± 0,32
Трудно контролируемое течение n=9 (м – 4, д – 5)	50,5 ± 1,19	50,4 ± 0,24	50,44 ± 0,50
Без перемен n=31 (м – 16, д – 15)	51,75 ± 0,37	51,67 ± 0,49	51,71 ± 0,30

Суммируя полученные данные необходимо подчеркнуть, что вес новорожденных снижался при нарастании тяжести течения бронхиальной астмы у их матерей. При этом длина тела новорожденных не зависела от степени тяжести заболевания и была несколько больше у мальчиков по сравнению с девочками, особенно при дебюте бронхиальной астмы. Наименьший вес мальчиков и девочек был отмечен при трудно контролируемом течении БА у их матерей, у девочек так

же и при дебюте БА в период беременности. Наименьшая длина тела мальчиков при рождении также наблюдалась при трудно контролируемом течении БА у их матерей.

3.6.2 Оценка антропометрических показателей новорожденных в зависимости от наличия гипертензивных расстройств

Были проанализированы средний вес и длина тела детей при рождении, матери которых перенесли гипертензивные расстройства. При этом матери мальчиков несколько чаще страдали гипертензивными расстройствами, чем матери девочек (различия недостоверны).

Вес мальчиков у матерей с гестационной гипертонией или гестационной протеинурией, а также с умеренной преэклампсией был меньше ($p < 0,05$), чем у мальчиков, матери которых не имели данных осложнений беременности. Анализ веса детей, матери которых перенесли тяжелую преэклампсию, не поддается анализу из-за малого числа женщин, перенесших это осложнение беременности (рисунок 30).

Масса тела девочек у женщин, не имевших осложнения беременности в виде гипертензивных расстройств, была несколько больше, чем у девочек, матери которых имели данную патологию (различия недостоверны). При этом вес девочек уменьшался с нарастанием тяжести гипертензивных расстройств у их матерей и был несколько меньше чем у мальчиков, чьи матери имели аналогичную степень тяжести данного осложнения.

Средние показатели длины тела новорожденных мальчиков при наличии гестационной гипертонии или гестационной протеинурии, а также умеренной преэклампсии у их матерей были несколько ниже, чем при отсутствии данных осложнений (рисунок 31).

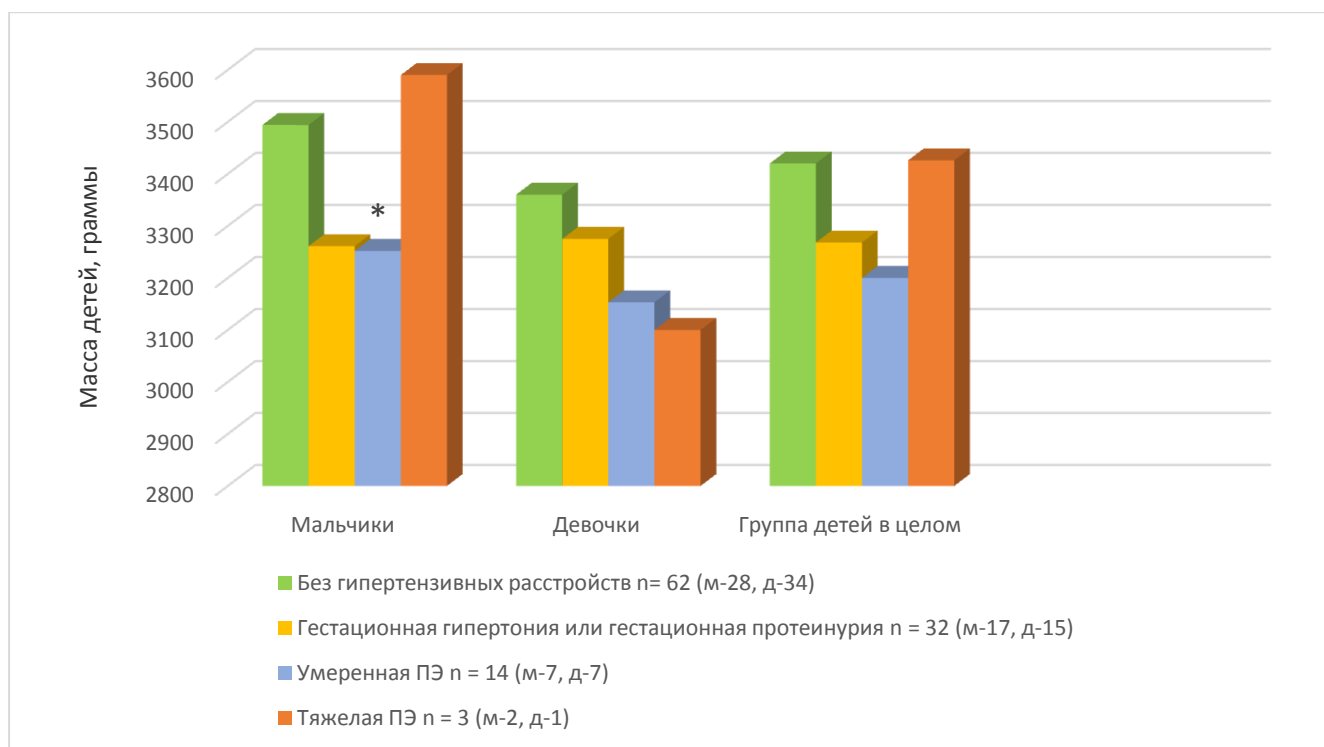


Рисунок 30 – Средние значения веса детей при рождении, матери которых перенесли гипертензивные расстройства.

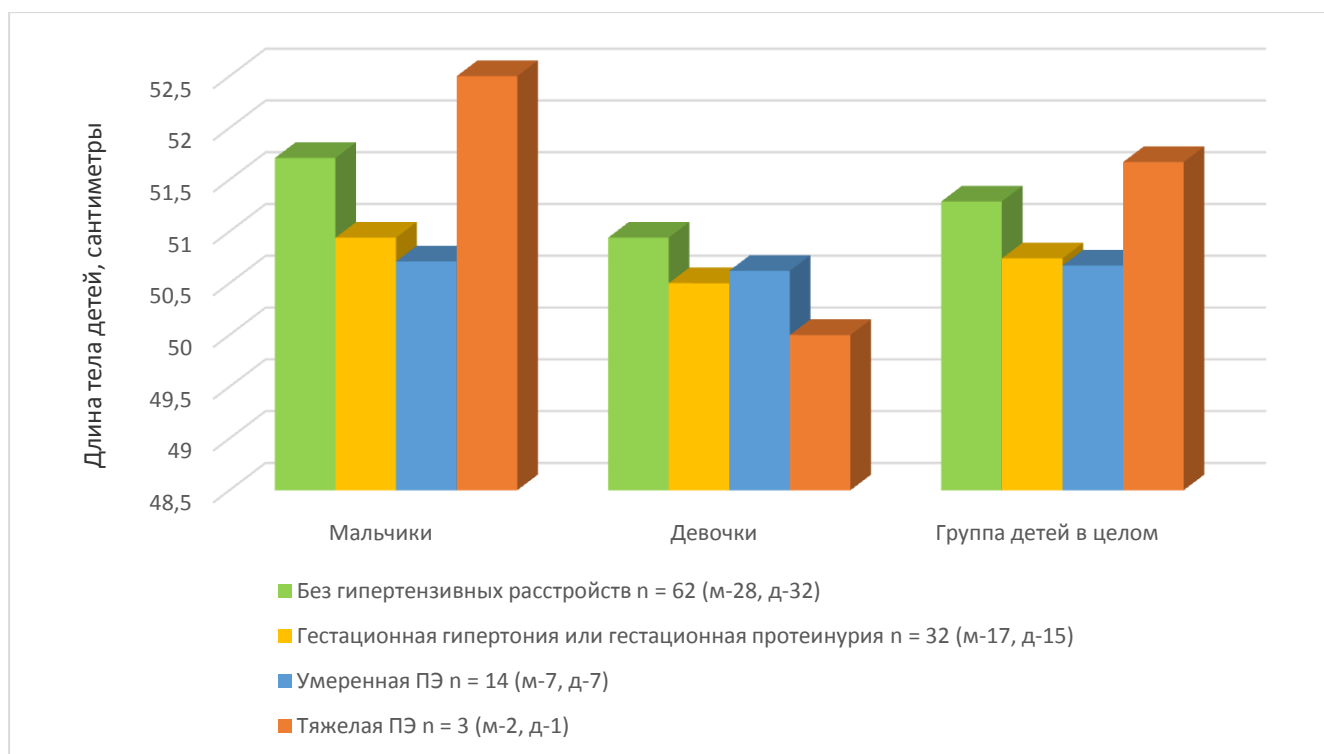


Рисунок 31 – Средние значения длины тела детей при рождении, матери которых перенесли гипертензивные расстройства.

Длина тела новорожденных девочек практически не отличалась в подгруппах и была несколько меньше чем у мальчиков (различия недостоверны).

В группе контроля наличие у беременных гипертензивных расстройств не влияло на антропометрические показатели новорожденных.

Отмечена тенденция к снижению среднего веса в группе детей, у матерей которых зарегистрировано значительное снижение объема форсированного выдоха в первом триместре беременности (таблица 58), особенно выраженная в группе девочек. Имелись прямые корреляции между уровнем ОФВ₁ в первом триместре, весом (0,17) и длиной тела (0,14) новорожденных.

Таблица 58 – Сопоставление антропометрических данных новорожденных и объема форсированного выдоха у матерей

Группы детей		Норма	Умеренные нарушения	Значительные нарушения
Мальчики	вес	3 530,0±110,27	3 475,26±176,37	3 416,0±234,15
	длина тела	51,8±0,60	51,95±0,96	52,0±0,89
Девочки	вес	3 320,56±92,04	3 268,08±351,83	3 086,67±234,93
	длина тела	51,06±0,43	50,54±1,43	50,83±1,20
Группа детей в целом	вес	3 420,19±73,88	3 391,09±177,56	3 236,36±189,15
	длина тела	51,41±0,37	51,38±0,84	51,36±0,82

Сравнение значений роста и длины тела детей в группах с нормальными и превышающими нормальные данными доплерографического исследования выявило достоверное ($p<0,05$) снижение среднего веса мальчиков и среднего веса по группе детей в целом при повышении S/D в артерии пуповины. Имелась также отчетливая тенденция к снижению веса детей обоего пола в группе, где у матерей были выявлены патологические изменения кровотока в левой маточной артерии, однако различия не были достоверными (таблица 59).

Таблица 59 – Средние значения длины тела и веса у детей в зависимости от результатов доплерографического исследования

Показатели		Мальчики		Девочки		Группа детей в целом		
		Норма	Выше нормы	Норма	Выше нормы	Норма	Выше нормы	
		1	2	3	4	5	6	
АП	вес	3496,67 ±153,39	3201,67 ±213,32	3406,67 ±181,49	3221,25 ±247,14	3454,67 ±117,17	3215,91 ±186,28	1-2 5-6 p<0,05
	длина тела	52,0 ±0,66	50,67 ±1,43	51,19 ±0,88	50,25 ±1,10	51,62 ±0,55	50,36 ±0,88	—
СМА	вес	3519,0 ±161,09	3364,29 ±250,02	3298,44 ±164,44	3506,0 ±329,52	3383,27 ±121,39	3423,33 ±195,24	—
	длина тела	52,0 ±0,74	51,57 ±1,37	50,63 ±0,75	51,8 ±1,83	51,15 ±0,57	51,67 ±1,05	—
МА	вес	3523,48 ±138,08	3190,0 ±330,45	3370,65 ±141,66	3098,33 ±565,34	3435,74 ±101,60	3144,17 ±313,40	—
	длина тела	52,09 ±0,58	50,67 ±1,98	50,96 ±0,63	49,83 ±2,94	51,44 ±0,46	50,25 ±1,71	—

Проведение корреляционного анализа позволило выявить обратную зависимость между S/D в артерии пуповины и весом (-0,17), а также длиной тела (-0,13) новорожденных, давлением в средней мозговой артерии и весом (у мальчиков -0,26, у девочек -0,12). Корреляция между S/D в левой маточной артерии и весом была -0,56, длиной тела -0,51 в целом по группе детей. Привлекает внимание тот факт, что у девочек отмечена значительно более высокая обратная связь между S/D в левой маточной артерии и весо-ростовыми показателями. У девочек коэффициент корреляции с весом был -0,645, с ростом -0,668, у мальчиков -0,4 и -0,26 соответственно.

Таким образом, проведенный анализ показал, что у матерей мальчиков несколько чаще диагностировали гипертензивные расстройства, чем у матерей

девочек. При этом средние показатели длины тела и веса новорожденных мальчиков, а также веса новорожденных девочек при наличии гестационной гипертонии или гестационной протеинурии, а также умеренной преэклампсии у их матерей, были несколько ниже, чем при отсутствии данных осложнений. Также наблюдалось снижение веса девочек с усилением тяжести гипертензивных расстройств у их матерей. Длина тела новорожденных девочек практически не отличалась в подгруппах и была несколько меньше чем у мальчиков.

Стоит отметить снижение длины тела и веса новорожденных обоих полов при сниженном ОФВ_1 в первом триместре беременности и при патологических изменениях кровотока в левой маточной артерии у их матерей. Также наблюдалось снижение веса мальчиков при повышении S/D в артерии пуповины у их матерей.

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Экстрагенитальные заболевания матери нарушают физиологическое течение беременности и нормальное развитие плода, могут приводить к задержке его внутриутробного развития и даже к гибели. Факторами неблагоприятного воздействия на плод могут быть собственно заболевание и связанное с ним ухудшение состояния беременной, или развитие на его фоне осложнений беременности [36]. Болезни органов дыхания занимают наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями ведущее место в структуре экстрагенитальной патологии, осложняющих беременность [51]. Бронхиальная астма – наиболее часто диагностируемое в период гестации хроническое заболевание дыхательной системы.

Глобальному росту распространенности бронхиальной астмы способствует возросшая антигенная нагрузка на организм человека, генетические aberrации, негативные социально-экономические факторы, накопление токсических продуктов производства и жизнедеятельности, как следствие развития цивилизации [140]. Бронхиальная астма не является противопоказанием к беременности, однако обострения заболевания в период беременности, отсутствие полноценного контроля могут приводить к неблагоприятным последствиям, как для матери, так и для ребенка. Распространенность симптомов бронхиальной астмы среди беременных Санкт-Петербурга достаточно высока и составляет (по результатам анкетирования) 11,9% опрошенных [31].

В ходе проведения исследования, в женской консультации находилось под наблюдением и обследовано в динамике 110 беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести. Группу сравнения составили 20 беременных, не страдающих бронхиальной астмой и другими аллергическими и легочными заболеваниями. Наблюдение велось на протяжении периода беременности и после родов в течение двух месяцев. Ведение беременных

соответствовало приказу МЗ РФ. Беременные, страдающие БА, до 12 недель беременности направлялись на консультацию пульмонолога в Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. В ПСПбГМУ им проводилось клинико-функциональное обследование, на основании которого формировали комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

Проведенный анализ показал, что обследованные женщины относились к возрастной группе от 19 до 42 лет, средний возраст составил $29,1 \pm 0,49$ лет. Распределение по возрастным группам было следующим: 56,36% женщин были в возрасте 20-29 лет, более трети пациенток (39,09%) относились к старшей возрастной группе. Беременных в возрасте старше 40 лет было 4 человека (3,64%) и лишь одна пациентка относилась к возрастной группе младше 20 лет (0,91%). Более чем у половины женщин отмечена наследственная предрасположенность к бронхиальной астме. Известно, что факторами риска развития бронхиальной астмы являются внешние и внутренние факторы, среди которых ведущая роль принадлежит наследственной предрасположенности. При этом наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с участием нескольких генов и составляет 50% [44].

Распределение пациенток по степени тяжести течения БА показало, что у преобладающего их числа отмечалось легкое течение заболевания (БАЛТ) – 49,09%, из них у 12 беременных (10,91%) диагностировано интермиттирующее течение БА, у 42 человек (38,18%) – персистирующее. Средняя степень тяжести течения заболевания (БАСТ) отмечена в 43,64% и только у 4 женщин отмечалось тяжелое течение (БАТТ). Дебют бронхиальной астмы в период беременности произошел в 3,64% случаев – у 4 пациенток.

На фоне беременности большая часть женщин с БА – 70 человек (63,64%) отметили ухудшение состояния. Изменений в самочувствии не было в 27,27% случаев (30 человек). Пациенток с трудно контролируемым течением БА было 9 (8,18%). Схожие данные были описаны М.М. Шехтманом (1999): ухудшение течения БА во время беременности наблюдается в 70% случаев, т.е.

у большинства женщин, в то время как у 20% женщин характер течения заболевания не изменяется, и лишь у 10% беременных – улучшается [81]. З.А. Чаллаева (2000) также указывает на высокую частоту обострений астмы во время беременности – 64,3% [79].

Объяснением этих фактов может служить то, что базисную терапию ИГКС получали до беременности 16,36% пациенток, комбинированные препараты (ИГКС+ β_2 -агонист длительного действия) использовали только 9,09% женщин. В большинстве случаев обследованные женщины использовали ингаляционную терапию β_2 -агонистами короткого действия в режиме «по требованию» или не получали терапии. В первом триместре большая часть беременных снизила объем терапии или отказалась от приема препаратов из-за опасения их негативного влияния на плод. Это явление неоднократно регистрировалось в исследованиях отечественных и зарубежных авторов [30, 51, 85, 147]. На фоне беременности большинство пациенток отметило ухудшение состояния, в связи с чем объем и характер терапии пересматривался в течение всей беременности. К третьему триместру беременности ИГКС были назначены – 51 пациентке (46,36%), комбинированные препараты – 43 (39,09%). Однако часть больных отказалась от проведения базисной терапии в третьем триместре беременности, мотивируя отказ улучшением самочувствия. Около 70% женщин получали адекватную базисную терапию ИГКС и комбинированными препаратами ИГКС/ДДБА, что позволило достичь контролируемого течения бронхиальной астмы.

Оценка степени тяжести течения бронхиальной астмы проводилась на основании данных анамнеза, объективного и инструментального обследования. Основным методом для уточнения степени выраженности обструктивных нарушений являлось исследование функции внешнего дыхания. С целью оценки изменений функции внешнего дыхания у беременных с бронхиальной астмой в период беременности и выявления наиболее информативных показателей был проведен анализ результатов спирографии, общей плетизмографии и газового состава крови.

Наиболее редко у беременных, страдавших БА, отмечались изменения ЖЕЛ – 91,67%, ООЛ не изменялся у 78,36% пациенток, ОФВ₁ был нормальным в 64,68% случаев. Наиболее часто регистрировалось снижение МОС₅₀ (изменений не выявлено лишь в 45,52% случаев), Sgaw (39,05%) и повышение Raw (43,78%). Обращает на себя внимание тот факт, что у обследованных нами беременных при нормальном ОФВ₁ было отмечено повышение бронхиального сопротивления и снижение бронхиальной проходимости. При этом выраженность изменений увеличивалась с нарастанием степени тяжести течения заболевания. После ингаляции β_2 -симпатомиметика полностью приходили к норме все показатели ФВД у беременных с БАЛТ(и). У женщин с БАЛТ(п) и БАСТ+БАТТ после ингаляции β_2 -симпатомиметика нормализовались все показатели кроме МОС₅₀. При неосложненном течении беременности было отмечено некоторое снижение МОС₅₀, сохранявшееся после ингаляции β_2 -симпатомиметика. При гестационной гипертензии данный показатель был снижен значительно. У женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией отмечено достоверное снижение ОФВ₁, МОС₅₀. После ингаляции β_2 -симпатомиметика показатели МОС₅₀ улучшались. Анализ газового состава крови не выявил существенных отличий содержания кислорода и углекислого газа у больных бронхиальной астмой в сравнении с контрольной группой.

Следующим этапом в нашем исследовании была оценка особенностей акушерско-гинекологического статуса пациенток с бронхиальной астмой и беременных группы сравнения. Проведенный анализ показал, что преобладающее количество обследованных женщин были повторно беременными как в основной группе, так и группе сравнения. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез был отмечен чаще у пациенток группы сравнения, чем основной. При этом большее число женщин с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом относились к старшей возрастной группе. Частота встречаемости хронических урогенитальных инфекций не различалась в группах по возрасту, тяжести течения бронхиальной астмы, среди перво- и повторно беременных и составила в целом 35,45%. Средний возраст начала менструаций у больных

со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы был достоверно выше ($p < 0,05$).

В результате многочисленных исследований было показано, что пациентки с БА имеют более высокий риск целого ряда осложнений беременности и родов. К этим осложнениям относятся токсикоз, гипертензивные расстройства, преэклампсия, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода, снижение массы тела новорожденных [122, 144, 166, 175, 178].

Токсикоз в последние годы расценивается как реакция адаптации материнского организма к развитию плода, придается значение лишь наличию у беременных тяжелых форм токсикоза, сопровождающихся повторной рвотой, анорексией, которые могут угрожать здоровью женщины. У пациенток, страдающих БА, частота раннего токсикоза по данным различных исследований, составляет от 13,8% [30] до 36,5% [46]. Проведенный нами анализ показал, что токсикоз отмечался у 38,18% женщин, и чаще наблюдался у пациенток с легким течением заболевания в средней возрастной группе. При обострении БА у беременных вдвое чаще отмечались явления токсикоза, чем у больных, находившихся в первом триместре беременности в фазе ремиссии заболевания. На фоне терапии основного заболевания, токсикоз наиболее часто был отмечен в группе пациенток без терапии и в 2 раза чаще у женщин, использующих препараты, не содержащие ИГКС, по сравнению с пациентками, получавшими адекватную терапию. Полученные данные позволяют предположить наличие взаимовлияния отсутствия адекватной терапии и связанного с этим ухудшения течения бронхиальной астмы и токсикоза в первом триместре беременности.

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений беременности является угроза прерывания на разных сроках. В ряде исследований последних лет приводятся различные цифры частоты встречаемости этого осложнения – от 13,8% до 48% случаев [30, 61]. В нашем исследовании угроза прерывания беременности у больных бронхиальной астмой чаще отмечалась в I триместре беременности (38,17%), во II – в 23,64%, в III – у 20,90% пациенток.

На протяжении всей беременности – у 6,36% обследованных женщин. Анализ частоты развития данного осложнения в зависимости от возраста показал большую частоту данного осложнения у женщин старшей возрастной группы. При этом у пациенток с БАЛТ(и) во всех триместрах угроза прерывания беременности наблюдалась чаще, чем при других степенях тяжести БА. У беременных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания с увеличением срока гестации происходило снижение частоты встречаемости угрозы прерывания беременности более чем в 2 раза. Можно предположить, что снижение частоты угрозы прерывания беременности у пациенток с персистирующим течением заболевания обусловлено назначением базисной терапии ИГКС или ИГКС/ДДБА, которую не получали пациентки с интермиттирующим течением бронхиальной астмы.

Это предположение подтверждается тем фактом, что наиболее часто угроза прерывания беременности наблюдалась у пациенток, которым не проводилось лечение БА – 66,0%. С увеличением срока беременности, частота данного осложнения беременности у женщин, использующих ИГКС, была существенно ниже по сравнению с женщинами, использующими другие группы препаратов или не получающих лечения вообще. Также, у больных, не получавших лечения препаратами ИГКС, угроза прерывания встречалась чаще во II триместре или на протяжении II и III триместров.

Отеки у обследованных пациенток отмечались в I триместре в 2,73% случаев, во втором – в 7,27%, в третьем у 39,09% пациенток. С увеличением срока беременности происходило увеличение частоты встречаемости данного осложнения и достигало максимума в III триместре. Наиболее часто отеки наблюдались у беременных с БАЛТ(п) (47,62%).

Такая же закономерность была выявлена и в отношении гестационной гипертензии и гестационной протеинурии, которые наблюдались с одинаковой частотой во всех возрастных группах. Данные осложнения чаще встречались у женщин с легким персистирующим течением астмы, по сравнению со среднетяжелым и тяжелым течением. Гестационная гипертензия и гестационная

протеинурия чаще наблюдались у женщин с персистирующим течением заболевания, использовавших ингаляционные β_2 -агонисты по требованию – в 91,69% случаев. У пациенток, получавших ИГКС и комбинированные препараты, лишь в 34,09% случаев наблюдалась эта патология. При этом в 23,86% случаев (21 человек) отмечены только гестационная гипертензия или гестационная протеинурия. В отношении данных осложнений так же, как и при угрозе прерывания беременности можно предположить наличие взаимосвязи с ухудшением состояния женщин обусловленным отсутствием полноценной терапии ИГКС и комбинированными препаратами.

Одним из наиболее распространенных и серьезных осложнений второй половины беременности является преэклампсия. По данным некоторых авторов, у пациенток, страдающих БА, преэклампсия встречается от 18,9% [80], 22,8% [45] до 31,9% при контролируемом течении и 69% при неконтролируемом течении БА [30]. В нашем исследовании проявления данного осложнения разной степени тяжести были отмечены у 16 беременных с БА (14,55%). По данным американских исследователей, изучивших осложнения беременности и родов у беременных с БА, частота развития гестационной гипертензии, преэклампсии, эклампсии достоверно выше у женщин с БА по сравнению с пациентками без этого заболевания [184]. Отечественные авторы связывают развитие преэклампсии у беременных с БА с интенсивностью аллергического воспаления при обострении, плохом контроле и отсутствии адекватной базисной терапии БА [30, 78].

Число пациенток с явлениями преэклампсии было максимальным среди беременных с легким интермиттирующим течением – 25%, и уменьшалось при нарастании степени тяжести течения бронхиальной астмы. Умеренная ПЭ была отмечена у 11,82% обследованных и лишь в 2,73% была диагностирована преэклампсия тяжелого течения. У пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы ни в одном случае тяжелая преэклампсия отмечена не была. Обращает на себя внимание тот факт, что у беременных, не использовавших терапию БА или использовавших препараты, не содержащие

ИГКС, развитие умеренной преэклампсии было отмечено достоверно ($p < 0,05$) чаще по сравнению с женщинами, использовавшими ИГКС и ИГКС/ДДБА. Наличие наиболее серьезных осложнений беременности именно в группе пациенток с легким интермиттирующим течением заболевания заставляет предполагать, что это связано с недостаточным контролем БА при отсутствии базисной терапии, представленной группой ИГКС. В рекомендациях Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы [130] предлагается назначать данную группу препаратов при легком интермиттирующем течении бронхиальной астмы в сочетании с факторами риска, к числу которых относят беременность. Однако мотивировать пациенток с редкими приступами удушья к приему препаратов, содержащих ИГКС, достаточно сложно. Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о целесообразности назначения ИГКС не только для достижения контроля бронхиальной астмы, но и для профилактики осложнений третьего триместра беременности.

Согласно полученным нами данным, беременные с бронхиальной астмой практически в 90% случаев родоразрешились в срок, у 9 человек (8,18%) роды произошли преждевременно, у 3 (0,91%) на сроке более 42 недель. Кесарево сечение было произведено трети больным, практически с одинаковой частотой у пациенток с различной тяжестью течения бронхиальной астмы. Полученные нами данные также соответствуют результатам исследований M. Schatz et al. (1995) и M.B. Bracken et al. (2003) об отсутствии нарушения сроков и характера родоразрешения у больных БА [103, 168].

Преждевременные роды более чем в 4 раза чаще наблюдались у беременных с легким персистирующим течением, по сравнению с пациентками со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, что подтверждает влияние более интенсивной базисной терапии на нормализацию сроков родоразрешения, и соответствует данным литературы о влиянии недостаточного контроля заболевания на сроки родоразрешения [180]. В группе сравнения, так же, как и у беременных с БА, чаще наблюдались срочные роды (80% женщин). Преждевременные и запоздалые роды произошли в этой группе с одинаковой

частотой (по 10% соответственно). Показания к оперативному родоразрешению чаще наблюдались со стороны матери – в 80,64% случаев.

Для оценки иммунного статуса беременных, страдавших БА, было проведено исследование содержания в сыворотке крови IL-4, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF α – сигнальных молекул, играющих ключевую роль в иммунной системе в норме и при патологии [59]. Согласно данным литературы повышение продукции провоспалительных интерлейкинов является показателем наличия аллергического воспаления [138, 176]. Уровень IL-4, IL-6 и TNF α в подгруппе женщин с легким интермиттирующим течением заболевания, был достоверно выше ($p=0,01$), чем в подгруппе со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы, что свидетельствует о активности аллергического процесса при отсутствии базисной терапии. Аналогичные различия отмечены у пациенток с неконтролируемым течением заболевания по сравнению подгруппой беременных, у которых контроль заболевания был достигнут.

На фоне терапии, проводившейся в полном объеме в третьем триместре беременности, уровень IL-6 у женщин, получавших адекватную базисную терапию ИГКС или ИГКС/ДДБА, был достоверно ($p=0,03$) ниже по сравнению с группой пациенток без активной терапии, так же, как и уровень IL-4 ($p=0,05$).

При наличии гестационной гипертензии или гестационной протеинурии уровни IL-4 и TNF α были повышены, при гестационной протеинурии отмечено и повышение уровня TNF α ($p=0,001$). Анализ уровня цитокинов в подгруппе беременных при развитии плацентарной недостаточности показал некоторое повышение IL-6, IL-4, IFN γ , TNF α (различия не достоверны).

Наиболее значительное изменение цитокинового профиля было отмечено в подгруппе пациенток, у которых в дальнейшем развились тяжелые осложнения беременности в третьем триместре – умеренной и тяжелой преэклампсии. Здесь было отмечено повышение всех типов интерлейкинов, за исключением IFN γ . Однако при тяжелой преэклампсии было отмечено достоверное ($p=0,002$) повышение и IFN γ , что соответствует данным, полученным в работах [87, 115, 179]. Так как эти осложнения беременности существенно чаще

отмечаются у пациенток, не получавших адекватной базисной терапии, то и в данном случае можно сделать вывод о том, что полноценная терапия, то есть использование ИГКС и комбинированных препаратов, оказывает влияние не только на течение бронхиальной астмы в период беременности, но и на частоту развития осложнений, особенно в третьем триместре гестации.

Всем беременным было проведено ультразвуковое исследование плода и маточно-плацентарного кровотока. Определялось систолидиастолическое отношение – S/D, индекс резистентности – IR и пульсационный индекс – PI в среднемозговой артерии плода, артерии пуповины, в правой и левой маточных артериях. Повторно доплерографическое исследование проводилось в случае развития преэклампсии на более поздних сроках беременности.

Проведенный анализ показал некоторое повышение S/D в маточных артериях, а также в среднемозговой артерии плода при сопоставлении с показателями группы сравнения. При этом обращает на себя внимание тот факт, что большее повышение данного показателя наблюдалось в левой маточной артерии. Отмечалось достоверное повышение S/D в артериях пуповины у беременных с легким персистирующим неконтролируемым течением бронхиальной астмы по сравнению с подгруппой пациенток, у которых был достигнут контроль заболевания ($p < 0,05$). При этом у пациенток со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой астмой, так же, как и у беременных с легкой персистирующей контролируемой астмой, S/D практически не различались. В среднемозговых артериях плода повышение S/D было отмечено лишь у пациенток с легкой персистирующей астмой. Анализ S/D соотношения в левой маточной артерии показал достоверное ($p < 0,05$) повышение этого показателя в подгруппах пациенток с неконтролируемым течением бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения. Также отмечено отчетливое повышение S/D с нарастанием степени тяжести течения БА.

Показатели PI в артериях пуповины были повышены лишь в подгруппе беременных с легкой персистирующей неконтролируемой БА. В среднемозговой артерии плода было обнаружено достоверное ($p < 0,05$) повышение PI у пациенток

со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой астмой по сравнению с легкой персистирующей неконтролируемой астмой. В левой маточной артерии обнаружено достоверное ($p < 0,01$) повышение PI у беременных со среднетяжелым и тяжелым неконтролируемым течением астмы в сравнении с пациентками с такой же степенью тяжести, но с контролируемым течением БА. Полученные данные могут указывать на ухудшение мозгового кровообращения плода при отсутствии контроля заболевания, а также при нарастании тяжести течения бронхиальной астмы. Нами также обнаружено достоверное повышение уровня RI в артериях пуповины у беременных с неконтролируемым течением БАЛТ(п) в сопоставлении с данными, полученными в группе сравнения. Было выявлено достоверное повышение RI в левой маточной артерии у женщин со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой по сравнению с уровнем этого показателя при контролируемой астме той же степени тяжести.

Исследование кровотока у беременных, страдающих БА, в зависимости от наличия гипертензивных расстройств показало, что значения S/D в артериях пуповины и среднемозговых артериях практически не отличались у пациенток в зависимости от наличия или отсутствия в дальнейшем гипертензивных расстройств. Однако в правой маточной артерии отмечено некоторое повышение показателей S/D в подгруппах пациенток, отметивших в дальнейшем явления гестационной гипертензии или гестационной протеинурии и тяжелой преэклампсии. В левой маточной артерии наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) повышение S/D у женщин при развитии гипертензивных расстройств, а также при умеренной преэклампсии. Так же было отмечено повышение S/D в левой маточной артерии при всех видах гипертензивных расстройств, по сравнению с правой маточной артерией (различия достоверны).

В дальнейшем при развитии у пациенток преэклампсии умеренной и тяжелой степени были повторно исследованы показатели доплерометрии. Было отмечено достоверное повышение PI и S/D в артерии пуповины, а также повышение PI в среднемозговой артерии плода и RI в артерии пуповины. В маточных артериях PI и S/D повышался незначительно, причем одинаково

в обеих артериях. Значения RI в средней мозговой артерии плода, правой и левой маточных артериях не превышало нормальных значений.

Проведение корреляционного анализа позволило выявить обратную зависимость между S/D в артерии пуповины и весом (-0,17), а также длиной тела (-0,13) новорожденных, давлением в средней мозговой артерии и весом (у мальчиков -0,26, у девочек -0,12). Корреляция между S/D в левой маточной артерии и весом была -0,56, длиной тела -0,51 в целом по группе детей. Привлекает внимание то, что у девочек отмечена значительно более высокая обратная связь между S/D в левой маточной артерии и весоростовыми показателями. У девочек коэффициент корреляции с весом был -0,645, с ростом -0,668, у мальчиков -0,4 и -0,26 соответственно.

Пошаговый дискриминантный анализ методом включения позволил сформировать высокоинформативный набор 4-х признаков, позволяющий прогнозировать с помощью линейной дискриминантной модели появление преэклампсии у беременных до развития клинической картины. Для отобранного набора 4-х признаков были рассчитаны коэффициенты и константы линейных дискриминантных функций модели прогнозирования гипертензионных расстройств. Решение по отнесению пациентки к группе 0+1 или к группе 2+3 принимается при сравнении значений, рассчитанных для нее ЛДФ (линейная дискриминантная функция Фишера). Какая ЛДФ больше – в ту группу относится пациентка по модели прогноза.

$$\text{ЛДФ1} = (\text{код ухудшение}) * 6,011 + (\text{код Тяжесть БА}) * 3,002 + (\text{код доза}) * (-1,142) + (\text{код IL-6}) * 0,271 - 8,774$$

$$\text{ЛДФ2} = (\text{код ухудшение}) * 16,796 + (\text{код Тяжесть БА}) * 4,676 + (\text{код доза}) * (-1,142) + (\text{код IL-6}) * 0,616 - 32,431$$

Результаты проверки правильности прогнозирования с помощью разработанной модели на обучающей выборке (исходные данные) и при

контрольной проверке специальной процедурой несмещенной оценки правильности прогнозирования (кросс-проверка). Полученные результаты проверки работоспособности модели показывают ее исключительно высокую надёжность (100% по вальности прогнозирования и по обучающей выборке и при контрольной оценке), что позволяет рекомендовать ее к применению в клинической практике.

Нами был проведен анализ данных доплерометрии в сопоставлении с характером терапии, проводившейся на разных этапах гестации. Представленные результаты свидетельствуют о том, что характер терапии, проводившейся в первом триместре беременности, практически не оказывает влияния на показатели доплерометрии фетоплацентарного комплекса. Начиная со второго триместра, отсутствие адекватной базисной терапии обуславливает повышение значений S/D артериях пуповины и в среднемозговой артерии плода, PI в среднемозговой артерии плода. К третьему триместру беременности большинству больных с персистирующим течением заболевания была назначена адекватная базисная терапия. При отказе больных от терапии были выявлены достоверные различия S/D, PI и RI в среднемозговой артерии плода и левой маточной артерии.

Использование ИГКС и комбинированных препаратов базисной терапии оказывает положительное влияние на нормализацию маточно – плацентарного кровотока у беременных с различными степенями тяжести БА.

Было проанализировано состояние 111 новорожденных от матерей, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести. У одной женщины родилась двойня. Из родившихся было 54 (48,65%) мальчика и 57 (51,35%) девочек. У матерей, без легочных и аллергических заболеваний, родилось 11 (55%) мальчиков и 9 (45%) девочек.

Средний вес новорожденных от матерей, страдающих бронхиальной астмой, составил $3\,348,29 \pm 42,45$ грамм, средняя длина тела – $51,06 \pm 0,22$ сантиметра, от матерей, без легочных и аллергических заболеваний – $3\,390 \pm 56,2$ грамм и $52,25 \pm 0,34$ сантиметра соответственно. Рост и вес детей не отличался от среднепопуляционных. Соответственно можно сделать вывод о том,

что прямое влияние бронхиальной астмы на вес и рост новорожденных отсутствует, на что указывается и в ряде зарубежных исследований [147, 169]. Примечательно, что мальчики с весом менее 2 700 граммов родились только при развитии преждевременных родов, в то время как сниженная масса тела была отмечена у девочек и при срочных родах. Длина тела новорожденных была больше в случае срочных родов, по сравнению с преждевременными. Однако различий данного показателя в зависимости от пола не наблюдалось.

Исследование веса детей при рождении в зависимости от степени тяжести БА у матерей показало уменьшение веса мальчиков при нарастании степени тяжести БА (различия недостоверны). В исследовании V.E. Murphy et al. (2003) также было обнаружено влияние тяжести течения БА на вес новорожденных, однако эти закономерности касались новорожденных женского пола [148]. J.A. Namazy et al. (2013) было отмечено более выраженное снижение веса новорожденных по отношению к гестационному возрасту и более низкий вес доношенных детей у женщин с бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелого течения, чем у пациенток с легкой астмой [124]. В соответствии с результатами нашего исследования наименьший вес мальчиков был отмечен в случае трудно контролируемого течения БА у их матерей во время беременности ($p < 0,05$). У девочек, рожденных от матерей с дебютом БА и трудно контролируемым течением заболевания, вес также был наименьшим (различия недостоверны). Наибольший вес наблюдался у мальчиков, матери которых отметили дебют БА или улучшение течения БА в период беременности, у девочек – матери которых не отмечали перемен в самочувствии. Таким образом, можно предположить, что трудно контролируемое течение БА, а также, в ряде случаев, дебют БА у беременных, может влиять на снижение веса новорожденных детей.

При этом длина тела новорожденных не зависела от степени тяжести заболевания и была несколько больше у мальчиков, по сравнению с девочками, особенно при дебюте бронхиальной астмы. Наименьшая длина тела мальчиков при рождении также наблюдалась при трудно контролируемом течении БА у их матерей, наибольшая – при улучшении состояния на фоне беременности.

Наибольшая длина тела девочек была отмечена в подгруппе, матери которой не отмечали перемен в самочувствии.

Были проанализированы средний вес и длина тела детей при рождении, матери которых перенесли гипертензивные расстройства. При этом матери мальчиков несколько чаще страдали гипертензивными расстройствами, чем матери девочек (различия недостоверны). Средние показатели длины тела и веса новорожденных мальчиков, а также веса новорожденных девочек при наличии гестационной гипертензии или гестационной протеинурии, а также умеренной преэклампсии у их матерей, были несколько ниже, чем при отсутствии данных осложнений. Также наблюдалось снижение веса девочек с усилением тяжести гипертензивных расстройств у их матерей. Длина тела новорожденных девочек практически не отличалась в подгруппах и была несколько меньше чем у мальчиков. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что наличие гипертензивных расстройств у матерей с БА может приводить к снижению весо-ростовых показателей у их детей.

Стоит отметить тенденцию к снижению роста и веса новорожденных обоих полов при снижении ОФВ_1 в первом триместре беременности и при патологических изменениях кровотока, особенно выраженную в группе девочек. Также было выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение среднего веса мальчиков и среднего веса по группе детей в целом при повышении S/D в артерии пуповины. Имелась также отчетливая тенденция к снижению веса детей обоего пола в группе, где у матерей были выявлены патологические изменения кровотока в левой маточной артерии, однако различия не были достоверными. Таким образом, формирование патологических изменений в сосудистом русле плацентарного комплекса у беременных с БА также может снижать весо-ростовые показатели у их детей, что соответствует данным, полученным V.L. Clifton, et al. (2004/2010) [113, 114] плода.

Проведение корреляционного анализа позволило выявить обратную зависимость между S/D в артерии пуповины и весом (-0,17), а также ростом (-0,13) новорожденных, давлением в средней мозговой артерии плода и весом

(у мальчиков $-0,26$, у девочек $-0,12$). Корреляция между S/D в левой маточной артерии и весом была $-0,56$, ростом $-0,51$ в целом по группе детей. Привлекает внимание тот факт, что у девочек отмечена значительно более высокая обратная связь между СД в левой маточной артерии и весо-ростовыми показателями. У девочек коэффициент корреляции с весом был $-0,645$, с ростом $-0,668$, у мальчиков $-0,4$ и $-0,26$ соответственно.

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о наличии несомненного влияния течения и адекватности терапии бронхиальной астмы на выраженность сдвигов в системе иммунитета, развитие осложнений беременности, состояние кровотока плацентарного комплекса, весо-ростовые показатели новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенного исследования, важно отметить, что в последние годы отмечен большой интерес к изучению взаимного влияния бронхиальной астмы и беременности, несмотря на имеющиеся научно-практические данные. Существующие точки зрения на патогенетические механизмы взаимного отягощения беременности (физиологическое состояние) и бронхиальной астмы (патологическое состояние) часто противоречивы.

В связи с этим, необходимо изучение особенностей течения и влияния бронхиальной астмы в период беременности и послеродовом периоде, при прогностически неблагоприятных факторах и вариантах течения заболевания, с учетом изменений в системе гуморального иммунитета, на состояние плацентарного кровотока, плода и новорожденного, выявление групп риска по ухудшению течения БА в период гестации, оценка эффективности и безопасности терапии, а также разработка профилактических мероприятий по их предотвращению и внедрение их в практическую деятельность.

Пациентки с БА в период беременности нуждаются в более активном совместном наблюдении и обследовании акушером-гинекологом и пульмонологом.

ВЫВОДЫ

1. Анализ течения бронхиальной астмы при беременности показал, что обострение заболевания происходит преимущественно в I триместре, что требует коррекции терапии. Частота возникновения осложнений беременности (токсикоз, угроза прерывания беременности, гипертензивные расстройства) снижается при проведении базисной терапии бронхиальной астмы и повышается у женщин, не получавших адекватного лечения.
2. При исследовании функции внешнего дыхания у беременных с бронхиальной астмой при нормальном ОФВ₁ было отмечено повышение бронхиального сопротивления и снижение бронхиальной проходимости. При этом выраженность изменений увеличивалась с нарастанием степени тяжести течения заболевания, а также при развитии гипертензивных расстройств и преэклампсии.
3. При исследовании уровня интерлейкинов у больных бронхиальной астмой выявлено повышение ряда показателей интенсивности воспаления (IL-4, IL-6 и TNF α) у женщин с легким интермиттирующим течением заболевания, преэклампсией и в группе пациенток, длительно не получавших активной терапии, в сравнении с группой беременных, получавших ИГКС или ИГКС/ДДБА.
4. При оценке состояния плодово-плацентарного кровообращения у беременных с бронхиальной астмой по данным доплерометрии выявлено повышение S/D в артериях пуповины и PI в среднемозговой артерии плода у пациенток с легкой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой, при отсутствии адекватной базисной терапии ИГКС во II триместре беременности. При отказе от терапии в третьем триместре выявляется достоверное повышение S/D, PI и RI в среднемозговой артерии плода и левой маточной артерии.

5. Предложен высокоинформативный набор 4-х признаков (обострение бронхиальной астмы в I триместре беременности, уровень IL-6, доза ИГКС, тяжесть течения бронхиальной астмы), позволяющий прогнозировать с помощью линейной дискриминантной модели появление гипертензивных расстройств и преэклампсии у беременных до развития клинической картины.
6. Использование ИГКС и комбинированных препаратов базисной терапии ДДБА/ИГКС оказывает положительное влияние на выраженность сдвигов в системе иммунитета, нормализацию маточно-плацентарного кровотока у беременных с различными степенями тяжести бронхиальной астмы, развитие осложнений беременности, весо-ростовые показатели новорожденных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам, страдающим бронхиальной астмой, предпочтительно на этапе планирования беременности или при постановке на учет по беременности показана обязательная консультация пульмонолога для решения вопроса о необходимости проведения базисной противовоспалительной терапии и/или коррекции доз, получаемых препаратов, и дальнейшее динамическое наблюдение и лечение весь период беременности.
2. Допплерометрическое исследование плацентарного комплекса должно быть проведено всем беременным, страдающим бронхиальной астмой, первично на сроке 30-32 недели беременности, а также в динамике при появлении симптомов гипертензивных расстройств с целью профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока.
3. Проведение комплексного исследования функции внешнего дыхания и анализа уровня IL-6 на сроке 30-32 недели беременности позволит осуществить предикцию гипертензивных расстройств.
4. Внедрение формулы прогнозирования вероятности развития гипертензивных расстройств и преэклампсии, включающей 4 признака (наличие обострения бронхиальной астмы в первом триместре беременности, тяжесть течения бронхиальной астмы, средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов, назначавшихся пациентке в период беременности, содержание в крови интерлейкина 6), в практику акушеров-гинекологов позволит предпринять действия, направленные на их профилактику. Для отобранного набора 4-х признаков рассчитаны коэффициенты и константы линейных дискриминантных функций модели прогнозирования гипертензионных расстройств. Решение по отнесению пациентки к группе 0+1 или к группе 2+3 принимается при сравнении значений, рассчитанных для нее ЛДФ (линейная дискриминантная функция Фишера). Какая ЛДФ больше – в ту группа относится пациентка по модели прогноза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АП	– артерия пуповины
БА	– бронхиальная астма
БАЛТ	– бронхиальная астма легкого течения
БАЛТ(и)	– бронхиальная астма легкого интермиттирующего течения
БАЛТ(п)	– бронхиальная астма легкого персистирующего течения
БАСТ	– бронхиальная астма средней степени тяжести
БАСТ(п)	– бронхиальная астма средней тяжести персистирующая
БАТТ	– бронхиальная астма тяжелого течения
ГМ-КСФ	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГР	– группа
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДДБА	– длительно действующий β_2 -агонист
ЖЕЛ	– жизненная емкость легких
ИГКС	– ингаляционные глюкокортикостероиды
ИМТ	– индекс массы тела
ЛДФ	– линейные дискриминантные функции Фишера
МА	– маточная артерия
МОС50	– мгновенная максимальная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ
ОЕЛ	– общая емкость легких
ООЛ	– остаточный объем легких
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за первую секунду
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПН	– плацентарная недостаточность
ПСВ	– пиковая скорость выдоха
ПЭ	– преэклампсия
САД	– систолическое артериальное давление

СЗРП	– синдром задержки развития плода
СМА	– среднемозговая артерия
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
CO ₂	– углекислый газ
CRP	– С-реактивный белок
IFN- α	– интерферон-альфа
IFN- γ	– интерферон-гамма
IgE	– иммуноглобулин E
IL-1, 4, 5, 6, 8, 10, 12	– интерлейкин -1, 4, 5, 6, 8, 10, 12
O ₂	– кислород
PaO ₂	– парциальное давление кислорода в артериальной крови
PI	– пульсационный индекс
Raw	– бронхиальное сопротивление
RI	– индекс резистентности
S/D	– систолодиастолическое отношение
Sgaw	– удельная проводимость бронхов
t	– критерий Стьюдента
Th1	– Т-хелперы первого типа
Th2	– Т-хелперы второго типа
TNF- α	– фактор некроза опухолей альфа

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адельман, Д. Клиническая иммунология и аллергология / Д. Адельман, Г. Лолор, Т. Фишер; пер. с англ. М.В. Пашенков, Н.Б. Гамалея. – М.: Практика, 2000. – С. 51.
2. Айламазян, Э.К. Акушерство : учеб. для мед. вузов / Э.К. Айламазян. – 4-е изд., доп. – СПб.: СпецЛит, 2003. – 527 с.
3. Андреева, О.С. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы в период беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Андреева О.С. – СПб., 2006. – 16 с.
4. Антитела к фосфолипидам, генетические формы тромбофилии и гестозы / А.Д. Макацария [и др.] // Тез. докл. 36 междунар. конгр. по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. – М., 2004. – С. 130-131.
5. Балаболкин, И.И. Эндокринология / И.И. Балаболкин. – 2-е изд. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 416 с.
6. Блощинская, И.А. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза / И.А. Блощинская // Рос. вестн. акушеров-гинекологов. – 2003. – № 4. – С. 7-10.
7. Братчик, А.М. Обструктивные заболевания легких и беременность / А.М. Братчик, В.Н. Зорин // Врачеб. дело. – 1991. – № 12. – С. 10-13.
8. Ведение беременности и родов у больных с хроническими обструктивными болезнями легких / И.О. Шугинин [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2002. – № 4. – С. 44-47.
9. Водолазская, Т.И. Хроническая гипоксия плода у женщин с привычным невынашиванием и антенатальные критерии риска развития церебральных нарушений у новорожденных : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Водолазская Т.И. – М., 1994. – 178 с.
10. Газиева, И.А. Современный взгляд на проблему нарушения иммунологической регуляции плодово-материнских взаимодействий с ранних сроков

- беременности / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова // Урал. мед. журн. – 2010. – Т. 68, № 3. – С. 5-15.
11. Гасанова, С.Р. Роль фетоплацентарной недостаточности в развитии гестоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Гасанова С.Р. – М., 2011. – 25 с.
 12. Гестозы / Г.М. Савельева [и др.] // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза : междунар. симпозиум. – М., 1998. – С. 8-9.
 13. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Федеральные клинические рекомендации. – М.: Рос. общ-во акушеров-гинекологов, 2013. – С. 7-11.
 14. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
 15. Диагностика, профилактика и лечение гестозов: Методические рекомендации / О.Н. Харкевич [и др.]. – Минск, 2001. – 32 с.
 16. Диагностика фетоплацентарной недостаточности в современном аспекте / Т.Н. Охотина [и др.] // Актуальные вопросы клинической медицины : материалы науч.-проф. конф. – Чебоксары, 1999. – С. 60-62.
 17. Ефремов, С.Н. Морфофункциональное состояние легких материнского организма при физиологической беременности и беременности, осложненной неспецифической патологией легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.22.23 / Ефремов С.Н. – Новосибирск, 1988. – 17 с.
 18. Жмакин, К.Н. Гинекологическая эндокринология / К.Н. Жмакин. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1980. – 526 с.
 19. Заболевания легких при беременности / В.В. Архипов [и др.]; под ред. А.Г. Чучалина, В.И. Краснопольского, Р.С. Фассахова. – М.: Атмосфера, 2002. – 88 с.
 20. Зильбер, А.П. Преэклампсия и эклампсия: клинико-физиологические основы и алгоритмы диагностики / А.П. Зильбер, Е.М. Шифман, А.Г. Павлов. – Петрозаводск, 1997. – 52 с.

21. Изменение спектра цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести и формы заболевания / Е.Л. Лазуткина [и др.] // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 43. – С. 13-18.
22. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей / Р.Ф. Клемент [и др.]. – Л., 1986. – 90 с.
23. Кагарлицкая, В.А. Роль дисфункции половых гормонов в патогенезе аллергических заболеваний / В.А. Кагарлицкая // Аллергология / гл. ред. Г.Б. Федосеев. – СПб., 2001. – Т. 1, разд. 4.3. – С. 393-402.
24. Корнева, Е.А. Гормоны и иммунная система / Е.А. Корнева, Э.К. Шхинек. – Л.: Наука, 1988. – 250 с.
25. Коротких, И.Н. Некоторые особенности течения беременности при бронхиальной астме / И.Н. Коротких, Н.А. Старокожева, В.А. Шайдарова // Рождение здорового ребенка при астме и аллергии : материалы междунар. симпоз. – СПб., 1998. – С. 32-33.
26. Красильников, М.А. Биохимические пути регуляции гормональной чувствительности клеток / М.А. Красильников // Биохимия. – 1993. – Т. 58, № 4. – С. 499-511.
27. Крымшохалова, З.С. Оптимизация диагностики и патогенетической терапии задержки роста плода : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Крымшохалова З.С. – Ростов-на-Дону, 2009. – 31 с.
28. Кулаков, В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция : рук. для врачей / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. – М., 2004. – 494 с.
29. Кулаков, В.И. Развитие перинатального акушерства (проблемы и решения) / В.И. Кулаков // Мать и дитя : материалы IV Рос. форума. – М., 2002. – С. 6-8.
30. Купаев, В.И. Особенности контроля бронхиальной астмы у женщин в период беременности / В.И. Купаев, В.В. Косарев, Т.Ю. Филиппова. – Самара: Литфонд, 2004. – 104 с.
31. Лаврова, О.В. Первые результаты анализа распространенности аллергических заболеваний у женщин детородного возраста в г. Санкт-

- Петербурге / О.В. Лаврова, М.А. Петрова // Медицинский альянс. Науч.-практ. мед. журн. – 2017. – № 4. – С. 88-92.
32. Лоллор-мл., Г. Бронхиальная астма у беременных / Г. Лоллор-мл., Д. Тэшкин // Клиническая иммунология и аллергология : пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – С. 232-234.
 33. Лоуренс, М.Д. Лечение аллергических заболеваний: особые предостережения / М.Д. Лоуренс // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 5-8.
 34. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбозмболии в акушерско-гинекологической клинике / А.Д. Макацария, О.В. Бицадзе, С.В. Акинъшина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 1064 с.
 35. Медведев, М.В. Задержка внутриутробного развития плода / М.В. Медведев, Е.В. Юдина. – М., 1998. – С. 9-47.
 36. Медведь, В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных / В.И. Медведь. – Киев: Авиценна, 2004. – 168 с.
 37. Медуницын, Н.В. Цитокины и аллергия / Н.В. Медуницын // Иммунология. – 1999. – № 5. – С. 5-9.
 38. Механизмы нарушения цитокинопосредованной кооперации эозинофилов и иммуноцитов при формировании феномена эозинофилии / Н.В. Рязанцева [и др.] // Иммунология. – 2007. – № 2. – С. 123-127.
 39. Митьков, В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков. – Т. 2. – М.: ВИДАР, 1996. – С. 257-275.
 40. Михайлов, А. Клиническое руководство по асфиксии плода и новорожденного / А. Михайлов, Р. Тунелла. – СПб.: Петрополис, 2001. – 144 с.
 41. Молчанова, Л.Г. Бронхиальная астма беременность и роды / Л.Г. Молчанова, М.М. Кириллов, А.Е. Сумовская // Пульмонология : IX Нац. конгресс по болезням органов дыхания. – Саратов, 1999. – С. 34.
 42. Молчанова, Л.Г. Хронические неспецифические заболевания-легких, беременность и роды / Л.Г. Молчанова, М.М. Кириллов, А.Е. Сумовская // Терапевт. арх. – 1996. – Т. 68, № 10. – С. 60-63.

43. Нормальная физиология / Н.А. Агаджанян [и др.]. – М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 453 с.
44. Олейников, В.Э. Бронхиальная астма: учеб.-метод. рекомендации / В.Э. Олейников, Л.А. Бондаренко, А.С. Герасимова. – Пенза, 2003. – 60 с.
45. Пальчик, Е.А. Течение беременности при хронических неспецифических заболеваниях легких / Е.А. Пальчик, И.А. Сидоренко // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1998. – № 1. – С. 46-49.
46. Парвизи, Н.И. Беременность и роды при бронхиальной астме : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Парвизи Н.И. – Ташкент, 1988. – 17 с.
47. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.
48. Плацентарная недостаточность диагностика и лечение : учеб. пособие / Э.К. Айламазян [и др.]. – Н. Новгород: Н-Л, 2007. – 28 с.
49. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода / Ю.В. Тезиков [и др.] // Урал. мед. журн. – 2009. – № 3. – С. 33-40.
50. Протопопова, Н.В. Состояние фетальной гемодинамики и закономерности ее изменений в условиях антенатальной гипоксии и задержки внутриутробного развития плода / Н.В. Протопопова, Е.В. Одареева, Н.Н. Бондаренко // Сиб. мед. журн. – 2012. – № 7. – С. 39-42.
51. Прямова, Ю.В. Бронхиальная астма и беременность / Ю.В. Прямова // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 109-116.
52. Радзинский, В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности / В.Е. Радзинский, П.Я. Смалько. – М.: Изд-во РУДН, 2002. – 165 с.
53. Распопина, Н.А. Бронхиальная астма и беременность: нерешенные вопросы / Н.А. Распопина, И.О. Шугинин // Клин. медицина. – 2003. – № 11. – С. 45-48.
54. Распопина, Н.А. Бронхиальная астма при беременности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.43 / Распопина Н.А. – М., 2004. – 25 с.
55. Респираторная медицина : рук.: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Литтерра, 2017. – 521 с.

56. Роль массовых морфологических исследований последов для прогнозирования проявления инфекционных процессов у новорожденных / А.В. Цинзерлинг [и др.] // Арх. патологии. – 1997. – Т. 59, № 5. – С. 58-61.
57. Роль трехмерного доплеровского исследования внутриплацентарного кровотока в оценке эффективности инфузионной терапии плацентарной недостаточности / Л.И. Титченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 5. – С. 16-20.
58. Серов, В.Н. Руководство по практическому акушерству / В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин. – М.: Мед. информ. агентство, 1997. – 440 с.
59. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
60. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / А.Д. Макацария [и др.]. – М.: Триада Х, 2002. – 496 с.
61. Сорокина, Т.С. Особенности течения беременности у женщин с заболеваниями органов дыхания / Т.С. Сорокина // Рождение здорового ребенка при астме и аллергии : материалы междунар. симпоз. – СПб., 1998. – С. 62.
62. Становление и развитие внутриплацентарного кровообращения при физиологической беременности / А.Н. Стрижаков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 2. – С. 16-20.
63. Стрижаков, А.Н. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 20-25.
64. Стрижаков, А.Н. Новые подходы к оценке плодового кровотока при физиологической беременности. Роль венозного протока и нижней полой вены / А.Н. Стрижаков, О.Р. Баев, Э.И. Черкезова // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 5. – С. 11-15.
65. Стрижаков, А.Н. Синдром задержки роста плода. Патогенез. Диагностика. Лечение. Акушерская тактика / А.Н. Стрижаков, Е.В. Игнатко, Л.Д. Тимохина. – М.: Гэотар-Медиа, 2013. – 128 с.

66. Студнева, Н.А. Влияние прогестерона, свободного эстриола на иммунологические показатели у женщин с бронхиальной астмой в период гестации / Н.А. Студнева, Л.Ф. Телешева // Вестн. ЮУрГУ. – 2010. – № 6. – С. 100-104.
67. Телегиева, Л.Ф. Иммунологические факторы секретов репродуктивного тракта женщины : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Телешева Л.Ф. – Челябинск, 2000. – 324 с.
68. Токова, З.З. Материнская смертность при гестозах / З.З. Токова, О.Г. Фролова // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 9-11.
69. Трофимов, В.И. Роль глюкокортикоидных гормонов и их недостаточности в развитии аллергического воспаления / В.И. Трофимов, Н.Л. Шапорова // Аллергология / гл. ред. Г.Б. Федосеев. – СПб., 2001. – Т. 1, разд. 4.2. – С. 382-391.
70. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой / М.А. Абаджиди [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 9-14.
71. Утешев, Д.Б. Бронхиальная астма и беременность: тактика ведения / Д.Б. Утешев, Н.А. Крылов, О.В. Буюклинская // Пробл. женского здоровья. – 2007. – Т. 2, № 4. – С. 34-37.
72. Фармакоэпидемиологическая и клиническая оценка эффективности образовательных программ и внедрения индивидуальных планов лечения больных бронхиальной астмой / В.В. Архипов [и др.] // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 105-109.
73. Фассахов, Р.С. Лечение бронхиальной астмы у беременных / Р.С. Фассахов // Аллергология. – 1998. – № 1. – С. 32-36.
74. Фассахов, Р.С. Особенности лечение бронхиальной астмы у беременных / Р.С. Фассахов // Акушер. – 2005. – № 1. – С. 11-17.
75. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы [Электронный ресурс] / Российское респираторное

- общество. – 2013. – Режим доступа: <http://www.pulmonology.ru/download/clinasthma22013.docx>.
76. Федорова, М.В. Плацентарная недостаточность / М.В. Федорова // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 40-43.
 77. Федосеев, Б.Г. Иммунология : учеб. / Б.Г. Федосеев, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2002. – 432 с.
 78. Федосеев, Г.Б. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика / под ред. Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 344 с.
 79. Чаллаева, З.А. Влияние бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита у беременных на состояние плода и новорожденного : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Чаллаева З.А. – М., 2000. – 22 с.
 80. Шехтман, М.М. Беременность и роды у женщин, больных бронхиальной астмой / М.М. Шехтман, А.А. Кадырова, Н.И. Парвизи // Вопр. охраны материнства и детства. – 1985. – Т. 30, № 9. – С. 57-60.
 81. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М., 1999. – С. 184-221.
 82. Шиляева, Е.Г. Клинико-морфологические особенности плацентарной недостаточности у беременных с бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Шиляева Е.Г. – Казань, 2012. – 28 с.
 83. Шмагель, К.В. Иммунитет беременной женщины / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев. – М.: Мед. книга, 2003. – 224 с.
 84. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика : метод. рекомендации / Е.В. Мозговая [и др.]. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2003. – С. 5-7.
 85. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma / L.J. Tata [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care med. – 2007. – Vol. 175, № 10. – P. 991-997.

86. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma / V.E. Murphy [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 118, № 11. – P. 1314-1323.
87. A meta-analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 in preeclampsia / C. Xie [et al.] // *Cytokine.* – 2011. – Vol. 56, № 3. – P. 550-559.
88. A murine Il-4 Receptor Antagonist That Inhibits IL-4 and IL-13-Induced Responses prevents antigeninduced airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness / A. Tomkinson [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166, № 9. – P. 5792-5800.
89. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia / M. Silasi [et al.] // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2010. – Vol. 37, № 2. – P. 239-253.
90. Acute asthma in pregnancy / E.S. Guy [et al.] // *Crit. Care Clin.* – 2004. – Vol. 20, № 4. – P. 731-745.
91. Alterations of placental vascular function in asthmatic pregnancies / V.L. Clifton [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 4. – P. 546-553.
92. Androgen and estrogen receptors are present in primary cultures of human synovial macrophages / M. Cutolo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81, № 2. – P. 820-827.
93. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia / S. Rana [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125, № 7. – P. 911-919.
94. Antenatal dexamethasone treatment leads to changes in gene expression in a murine late placenta / B. Baisden [et al.] // *Placenta.* – 2007. – Vol. 28, № 10. – P. 1082-1090.
95. Artificial oxygen carriers rescue placental hypoxia and improve fetal development in the rat pre-eclampsia model / H. Li [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 15271.
96. Asthma drugs and the risk of congenital anomalies / C. Vasilakis-Scaramozza [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 363-368.

97. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications / V.E. Murphy [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 25, № 4. – P. 731-750.
98. Asthma in pregnancy: one more piece of the puzzle / A. Zanforlin [et al.] // Minerva Med. – 2016. – Vol. 107, № 1, suppl. 1. – P. 1-4.
99. Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis, and management / W. Kelly [et al.] // Postgrad. Med. – 2015. – Vol. 127, № 4. – P. 349-358.
100. Asthma in pregnancy / V.E. Murphy [et al.] // Clin. Chest Med. – 2011. – Vol. 32, № 1. – P. 93-110.
101. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. Organization Of Teratology Information Services Research Group / L.N. Bakhireva [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 116, № 3. – P. 503-509.
102. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification / M. Schatz [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112, № 2. – P. 283-288.
103. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies / M.B. Bracken [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 102, № 4. – P. 739-752.
104. Belanger, K. Effect of Pregnancy on Maternal Asthma Symptoms and Medication Use / K. Belanger, M. Hellenbrand, T. Holford // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 115, № 1. – P. 43-47.
105. Bell, R. Exercise and pregnancy: a review / R. Bell, M. O'Neill // Birth. – 1994. – Vol. 21, № 2. – P. 85-95.
106. Blais, L. Associations of maternal asthma severity and control with pregnancy complications / L. Blais, F.Z. Kettani, A. Forget // J. Asthma. – 2014. – Vol. 51, № 4. – P. 391-398.
107. Blais, L. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women / L. Blais, A. Forget // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121, № 6. – P. 1379-1384.

108. Broughton Pipkin, F. Defining preeclampsia- the problems and the pitfalls / F. Broughton Pipkin // New approaches in terminology, prevention and therapy of hestosis: Book of abstracts, first international symposiym. – M., 1997. – P. 13-16.
109. Byberg, K.K. Birth after preeclamptic pregnancies: association with allergic sensitization and allergic rhinoconjunctivitis in late childhood; a historically matched cohort study / K.K. Byberg, B. Ogland, G.E. Eide // BMC Pediatr. – 2014. – Vol. 11, № 14. – P. 101.
110. Cappelletti, M. Lack of activation of peripheral blood dendritic cells in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction / M. Cappelletti, S. Giannelli, A. Martinelli // Placenta. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 35-41.
111. Christensson, C. Safety of inhaled budeso- nide: clinical manifestations of systemic corticosteroid-related adverse effects / C. Christensson, A. Thorén, B. Lindberg // Drug Saf. – 2008. – Vol. 31, № 11. – P. 965-988.
112. Clifton, V.L. Increased anti-oxidant enzyme activity and biological oxidation in placentae of pregnancies complicated by maternal asthma / V.L. Clifton, J. Vanderlelie, A.V. Perkins // Placenta. – 2005. – Vol. 26, № 10. – P. 773-779.
113. Clifton, V.L. Maternal asthma as a model for examining fetal sex-specific effects on maternal physiology and placental mechanisms that regulate human fetal growth / V.L. Clifton, V.E. Murphy // Placenta. – 2004. – Vol. 25, suppl. A. – P. 45-52.
114. Clifton, V.L. Review: Sex and the Human Placenta: Mediating Differential Strategies of Fetal Growth and Survival / V.L. Clifton // Placenta. – 2010. – Vol. 31, suppl. A. – P. 33-39.
115. Correlation of the system of cytokines in moderate and severe preeclampsia / A.M. Daneva [et al.] // Clin. Exp. Obste. Gynecol. – 2016. – Vol. 43, № 2. – P. 220-224.
116. Critical role of preconceptional immunization for protective, nonpathological specific immunity in murine neonates / H. Uthoff [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171, № 7. – P. 3485-3492.

117. Czeizel, A.E. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids / A.E. Czeizel, M. Rockenbauer // *Teratology*. – 1997. – Vol. 56, № 5. – P. 335-340.
118. Davidge, S.T. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia / S.T. Davidge // *Semin. Reprod. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 16, № 1. – P. 65-73.
119. Development of three-dimensional power Doppler ultrasound imaging of fetoplacental vasculature / A.W. Welsh [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2001. – Vol. 27, № 9. – P. 1161-1170.
120. Dewyea, V.A. Asthma in pregnancy / V.A. Dewyea, M.R. Nelson, B.L. Martin // *Allergy Asthma Proc.* – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 323-325.
121. Doppler ultrasound of the maternal uterine arteries: disappearance of abnormal waveforms and relation to birthweight and pregnancy outcome / S. Campbell [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2000. – Vol. 79, № 8. – P. 631-634.
122. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes / R. Enriquez [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120, № 3. – P. 625-630.
123. Effect of maternal nutrient restriction and melatonin supplementation from mid to late gestation on vascular reactivity of maternal and fetal placental arteries / P. Shukla [et al.] // *Placenta*. – 2014. – Vol. 35, № 7. – P. 461-466.
124. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes / J.A. Namazy [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 1082-1090.
125. Ellegård, E.K. The etiology and management of pregnancy rhinitis / E.K. Ellegård // *Am. J. Respir. Med.* – 2003. – Vol. 2, № 6. – P. 469-475.
126. Eltonsy, S. Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations / S. Eltonsy, A. Forget, L. Blais // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2011. – Vol. 91, № 11. – P. 937-947.
127. Ernst, P. Systemic effects of inhaled corticosteroids / P. Ernst, S. Suissa // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 85-89.

128. Filippov, O.S. Placental insufficiency: a modern view on the problem / O.S. Filippov, E.V. Karnaukhova, A.A. Kazantseva. – M: MED pressinform, 2009. – 160 p.
129. Global Initiative for asthma. Global strategy for Asthma. Management and Prevention. 2011 update [Electronic resource]. – Available at: www.ginaasthma.com/Guidelineitem.asp.
130. Global Initiative for asthma. Global strategy for Asthma. Management and Prevention. 2014 update [Electronic resource]. – Available at: www.ginaasthma.com/Guidelineitem.asp.
131. Gluck, J.C. Asthma controller therapy during pregnancy / J.C. Gluck, P.A. Gluck // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 192, № 2. – P. 369-380.
132. Gluck, J.C. The effect of pregnancy on the course of asthma / J.C. Gluck, P.A. Gluck // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 63-80.
133. IgE generation and mast cell effector function in mice deficient in IL-4 and IL-13 / S.C. Fish [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, № 12. – P. 7716-7724.
134. Inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases: a national cohort study / M. Tegethoff [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185, № 5. – P. 557-563.
135. Interleukin-6, tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor receptors in women with preeclampsia / G.S. Vince [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – Vol. 102, № 1. – P. 20-25.
136. Is fetal gender associated with emergency department visits for asthma during pregnancy? / A. Baibergenova [et al.] // *J. Asthma.* – 2006. – Vol. 43, № 4. – P. 293-299.
137. Kingdom, J.C. Fetoplacental circulation in health and disease / J.C. Kingdom, L.M. Macara, M.J. Whittle // *Arch. Dis. Child.* – 1994. – Vol. 70, № 3. – P. 161-163.
138. Kips, J.C. Cytokines in asthma / J.C. Kips // *Eur. Respir. J. Suppl.* – 2001. – Vol. 34. – P. 24s-33s.

139. Kramer, W.B. Management of intrauterine growth restriction / W.B. Kramer, C.P. Wiener // Clin. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 40, № 4. – P. 814-823.
140. Leung, D.Y. Immunologic basis and management of steroid-resistant asthma / D.Y. Leung, J.D. Spahn, S.J. Szeffler // Allergy Asthma Proc. – 1999. – Vol. 20, № 1. – P. 9-14.
141. Leung, D.Y. Molecular basis of allergic diseases / D.Y. Leung // Genet. Metab. – 1999. – Vol. 63, № 3. – P. 157-167.
142. Management of asthma by pregnant women attending an Australian maternity hospital / E. Sawicki [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 52, № 2. – P. 183-188.
143. Mason, E. Medical problems during pregnancy / E. Mason, K. Rosene Montella, R. Powrie // Med. Clin. North. Am. – 1998. – Vol. 82, № 2. – P. 249-269.
144. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study / S. Liu [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 184, № 2. – P. 90-96.
145. Mayhew, T.M. Maternal asthma and placental morphometry: effects of severity, treatment and fetal sex / T.M. Mayhew, H. Jenkins, B. Todd // Placenta. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 366-373.
146. Miyaura, H. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids / H. Miyaura, M. Iwata // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168, № 3. – P. 1087-1094.
147. Murphy, V.E. Asthma exacerbations during pregnancy: Incidence and association with adverse pregnancy outcomes / V.E. Murphy, V.L. Clifton, P.G. Gibson // Thorax. – 2006. – Vol. 61, № 2. – P. 169-176.
148. Murphy, V.E. Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth / V.E. Murphy, P.G. Gibson, W.B. Giles // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168, № 11. – P. 1317-1323.
149. NAEPP. Expert panel report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report 2007 [Electronic resource]. – Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln>.

150. Namazy, J.A. Asthma and pregnancy / J.A. Namazy, M. Schatz // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128, № 6. – P. 1384-1385.
151. Neerhof, M.G. The fetal response to chronic placental insufficiency / M.G. Neerhof, L.G. Thaete // Semin. Perinatol. – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 201-205.
152. Neonatal respiratory distress syndrome after repeated exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial / C.A. Crowther [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9526. – P. 1913 -1919.
153. Norjavaara, E. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. / E. Norjavaara, M.G. de Verdier // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111, № 4. – P. 736-742.
154. Ogorevc, J. Expression of estrogen receptor 1 and progesterone receptor in primary goat mammary epithelial cells / J. Ogorevc, P. Dovč // Anim. Sci. J. – 2016. – Vol. 87, № 12. – P. 1464-1471.
155. Pantsulaia, I. Circulatory cytokines profiles in an apparently healthy population / I. Pantsulaia, E. Kobylansky // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 472-474.
156. Pereira, A. Pulmonary complications of pregnancy / A. Pereira, B.P. Krieger // Clin. Chest Med. – 2004. – Vol. 25, № 2. – P. 299-310.
157. Plasma IL-4, IL-8, IL-12, interferon- γ and CRP levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease and fetal birth weight / D. Cemgil Arikan [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2012. – Vol. 25, № 9. – P. 1569-1573.
158. Rahimi, R. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review / R. Rahimi, S. Nikfar, M. Abdollahi // Hum. Exp. Toxicol. – 2006. – Vol. 25, № 8. – P. 447-452.
159. Regulation of breathing and perception of dyspnea in healthy pregnant women / F. García-Río [et al.] // Chest. – 1996. – Vol. 110, № 2. – P. 446-453.

160. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy / B. Cossette [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – Vol. 112, № 5. – P. 459-464.
161. Respiratory disease in pregnancy / N. Mehta [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29, № 5. – P. 598-611.
162. Rey, E. Asthma and pregnancy / E. Rey, L.P. Boulet // *BMJ.* – 2007. – Vol. 334, № 7593. – P. 582-585.
163. Rocklin, R.E. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy / R.E. Rocklin // *Reprod. Toxicol.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 189-197.
164. Sabry, S. Endothelial modulation of vasoconstrictor responses to endothelin-1 in human placental stem villi small arteries / S. Sabry, P. Mondon, M. Levy // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 115, № 6. – P. 1038-1042.
165. Schatz, M. Clinical practice. Asthma in pregnancy / M. Schatz, M.P. Dombrowski // *NEJM.* – 2009. – Vol. 360, № 18. – P. 1862-1869.
166. Schatz, M. Improving asthma outcomes in large populations / M. Schatz, R.S. Zeiger // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128, № 2. – P. 273-277.
167. Schatz, M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review / M. Schatz // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 103, № 2, Pt. 2. – P. 330-336.
168. Schatz, M. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis / M. Schatz, R.S. Zeiger, C.P. Hoffman // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151, № 4. – P. 1170-1174.
169. Schatz, M. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes / M. Schatz, M.P. Dombrowski, R. Wise // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113, № 6. – P. 1040-1045.
170. Schatz, M. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy / M. Schatz, R.S. Zeiger, K. Harden // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 100, № 3. – P. 301-306.

171. Schlabritz-Loutsevitch, N. Moderate maternal nutrient restriction, but not glucocorticoid administration, leads to placental morphological changes in the baboon (*Papio sp.*) / N. Schlabritz-Loutsevitch, B. Ballesteros, C. Dudley // *Placenta*. – 2007. – Vol. 28, № 8-9. – P. 783-793.
172. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better / S.L. Costa [et al.] // *Placenta*. – 2008. – Vol. 29, № 12. – P. 1034-1040.
173. Severe asthma exacerbations during pregnancy / V.E. Murphy [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 106, № 5, Pt. 1. – P. 1046-1054.
174. Siddiqui, S. Pre-eclampsia is associated with airway hyperresponsiveness / S. Siddiqui, N. Goodman, S. McKenna // *BJOG*. – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 520-522.
175. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma / M. Schatz [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 194, № 1. – P. 120-126.
176. Study of serum level of selenium, IL-4, IL-10 and interferon gamma in patients with allergic asthma, allergic rhinitis and healthy controls / J. Ghaffari [et al.] // *Asthma*. – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 47.
177. Stenius-Aarniala, B.S. Acute asthma during pregnancy / B.S. Stenius-Aarniala, J. Hedman, K.A. Teramo // *Thorax*. – 1996. – Vol. 51, № 4. – P. 411-414.
178. Tamasi, L. A population-based case-control study on the effect of bronchial asthma during pregnancy for congenital abnormalities in the offspring / L. Tamasi, A. Somoskovi, V. Muller // *J. Asthma*. – 2006. – Vol. 43, № 1. – P. 81-86.
179. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / S.Y. Lau [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70, № 5. – P. 412-427.
180. Update on asthma control in five European countries results of a 2008 survey / P. Demoly [et al.] // *Europ. Resp. Rev.* – 2010. – Vol. 19, № 116. – P. 150-157.
181. Vatti, R.R. Asthma and Pregnancy / R.R. Vatti, S.S. Teuber // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 43, № 1-2. – P. 45-56.

182. Virchow, J.C. Asthma and Pregnancy / J.C. Virchow // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 33, № 6. – P. 630-644.
183. Williamson, G.R. Women's experiences of personalised support for asthma care during pregnancy: A systematic review of the literature / G.R. Williamson, A. O'Connor, E.J. Kayleigh // BMC Pregnancy Childbirth. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 69.
184. Yawn, B. Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy: A Review of the Current Guidelines / B. Yawn, M. Knudtson // J. Am. Board Fam. Med. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 289-298.
185. Zollner, U. Obstetric management of fetal growth retardation // U. Zollner, M. Rehn, G. Girschick // Dietl. J. – 2011. – Vol. 215, № 2. – P. 49-59.