**Лазуренко В. В.**

*доктор медичних наук, професор,*

*завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2*

*Харківського національного медичного університету*

**Білий Є. Є.**

*аспірант кафедри акушерства та гінекології № 2*

*Харківського національного медичного університету*

**Черепова В. І.**

*кандидат медичних наук,*

*доцент кафедри акушерства та гінекології № 2*

*Харківського національного медичного університету*

**Каліновська О. І.**

*кандидат медичних наук,*

*доцент кафедри акушерства та гінекології № 2*

*Харківського національного медичного університету*

**Борзенко І. Б.**

*аспірант кафедри акушерства та гінекології № 2*

*Харківського національного медичного університету*

**БРОНХІАЛЬНА АСТМА ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ**

**Анотація:** Стаття присвячена дослідженню впливу бронхіальної астми у вагітних на стан фето-плацентарного комп­лексу. В роботі наведені нові дані щодо особливостей формування плацентарной дисфункції у вагітних з бронхіальною астмою. Представлені зміни в показниках доплерометрії та деяких ендотеліальних факторів (ендотелін, судіноендотелі­альний фактор росту).

**Аннотация:** Статья посвящена исследованию влияния бронхиальной астмы у беременных на состояние фето-пла­центарного комплекса. В работе представлены новые данные, касающиеся особенностей формирования плацентарной дисфункции у беременных с бронхиальной астмой. Представлены изменения в показателях доплерометрии и некото­рых эндотелиальных факторов (эндотелин, сосудистоэндотелиальный фактор роста).

**Summary:** The article is sanctified to research of influence of bronchial asthma for pregnant on the state of fetal and pla­cental complex. New data over are in-process brought in relation to the features of forming of placental disfunction for pregnant with bronchial asthma. The presented changes are in the indexes of Doppler and some endothelial factors (endothelin, VEGF).

За даними сучасних досліджень однією з най­більш частих легеневих патологій в загальній по­пуляції є бронхіальна астма (БА) [1,2,3,4], частота якої становить 4-10% і переважає у жіночого на­селення [5,6]. Астма – це хронічне захворюван­ня, яке включає в себе гіперчутливість дихальних шляхів, що призводить до розвитку повторюваних симптомів, зокрема хрипів, кашлю та задишки [6; 7]. БА вважається алергічним захворюванням, обумовленим активністю Т-хелперів 2 типу, яке призводить до гіперреактивності бронхів, розви­тку запалення, обструкції дихання та ремоделю­вання тканин дихальної системи [8]. Традиційно діагноз БА встановлюють у випадку наявної об­струкції дихальних шляхів на спірометрії із її зворотністю (збільшення форсованої ємності ви­диху за 1 секунду щонайменше на 12%), задишки, кашлю, тощо. Незважаючи на те, що БА є неви­ліковною патологією на даний час, дослідження показують, що правильний діагноз, належне та тривале лікування із досягненням повного контр­олю захворювання, значною мірою підвищують якість життя таких пацієнтів [6]. Важливо зазна­чити, що після 17-річного віку частота БА серед жінок перевищує частоту серед чоловіків на 40%, при чому у жінок частіше виникають загострення та госпіталізації, спричинені тяжкістю стану [2].

БА ускладнює перебіг вагітності в 3,7–8,4% ви­падків [8]. В Австралії БА визначається у 12% ва­гітних щорічно, зі збільшенням частоти серед жінок із соціально не захищених категорій [9]. В Європі частота БА протягом вагітності оцінюється на рівні 8% [7]. Зазначається, що як БА впливає на пере­біг вагітності, зокрема розвиток ускладнень, так й вагітність може суттєво погіршувати перебіг БА [8]. Симптоми БА сягають максимуму в пізньому другому та ранньому третьому триместрах. Крім цього, розвиток ускладнень визначається переваж­но в 8% випадків БА легкого ступеню, порівняно із 48% за БА середньої та 65% у БА важкого ступе­ню [2]. Поряд із цим, значною мірою на структу­ру захворюваності чинять вплив ускладнення БА, які в 0,5–2,0% можуть бути фатальними. Головною причиною цього є не стільки складність лікування астми, скільки недостатній контроль її перебігу [1].

Серед вагітних БА також займає лідуюче місце, як значний фактором ризику розвитку ускладнень вагітності [1; 8; 9; 11]. Згідно даних Z.Ali (2018), БА визначається в 15% вагітних жінок [10]. Час­тота БА серед вагітних жінок США складає до 8,8%, при чому в 1–4% розвиваються ускладнен­ня вагітності, викликані астмою [2]. Бронхіаль­на астма, особливо важкого ступеню, є суттєвим фактором ризику ускладнення вагітності [8; 12]. В 1 випадку на 500 вагітностей розвиваються такі важкі ускладнення як прееклампсія, затримка рос­ту плода, недоношеність, дистрес плода, асфіксія новонароджених, які визначають високі показникизахворюваності та смертності в неонатальний пе­ріод та можуть мати довгострокові наслідки для дитини, зокрема неврологічні та інші хронічні по­рушення [2; 7; 12].

Зазначається, що протягом вагітності, в залеж­ності від ступеню тяжкості, майже в 30–50% вагіт­них розвиваються ускладнення БА, що становить значну медичну проблему [1; 10]. Показано, що астма асоційована як з ускладненнями вагітності, так й несприятливими ефектами відносно плоду [10]. Ускладнення перебігу вагітності БА підви­щує рівень системного запалення, оксидативного стресу та розвитку гіпоксії, особливо у випадку неконтрольованого рецидивуючого перебігу та за­гострень БА. Загострення БА викликають розвиток алкалозу у матері, що погіршує матковий кровоток та, відповідно, оксигенацію плода, що призводить до його гіпоксії та гіперкапнії. В особливо важких випадках можливий розвиток ацидотичних станів [9]. Зокрема досліджена асоціація БА із підвищен­ням перинатальної смертності, кровотечами, підви­щеним тиском та прееклампсією, вищим ризиком кесаревого розтину, низькою вагою плоду, недо­ношеністю тощо [1]. Одним із шляхів зниження розвитку ускладнень є регулярні візити до лікаря кожні 4–6 тижнів із оцінкою функції зовнішнього дихання [10]. Крім цього, на перебіг астми про­тягом вагітності впливає низка факторів, зокрема здоров’я матері та плоду, акушерсько-гінекологіч­ний статус, показники внутрішньоутробного росту, тощо [3]. У вагітних із БА, за даними авторів, часті­ше визначаються ускладнення вагітності, зокрема прееклампсія, гестаційний діабет, передлежання плаценти, передчасний розрив плодових оболонок, післяродові кровотечі, недоношеність, низька вага при народженні, тощо. Майже третина вагітних із БА визначають погіршення її перебігу протягом вагітності. В близько 10% жінок діагностують за­гострення астми протягом пологів [2; 7; 8; 11].

Проте, на даний час все ще проводяться дослі­дження відносно БА як фактору ризику кесаревого розтину, недоношеності, низької оцінки за шкалою Апгар, малої на гестаційний вік дитини чи вну­трішньоутробної затримки росту [3; 5].

Дослідження L.Bakhireva et al.(2008) показує, що достовірно (р<0,001) більше 1 вагітності мали жінки із недостатнім контролем БА (69,8%), по­рівняно із вагітними з достатнім контролем БА (56,3%). Достовірної різниці між частотою табако­куріння між групами не було визначено. Також, до­стовірної різниці відносно вживання алкоголю не було, проте вагітних із адекватним контролем БА було дещо більше, ніж в другій групі: відповідно 50,0% та 45,4% [12]. В той же час, соціальний статус вище середнього був в 77,9% жінок із адекватним контролем БА, ніж із недостатнім (62,5%), р<0,001. Достовірно (р=0,01) вище середнє добове дозуван­ня інгаляційних кортикостероїдів було у вагітних із недостатнім контролем БА (481,1±88,0 нг), ніж із достатнім (399,3±314,0 нг) [12]. Зниження контр­олю захворювання може бути пов’язано із низкою факторів, зокрема низької прихильності чи зниже­ної відповіді на лікування, підвищення ступеню тяжкості патології чи невірного підбору лікуваль­ної стратегії [12]. Недостатній контроль БА, біль­ша частота госпіталізацій з приводу БА, за даними авторів, відмічалися у пацієнтів із більш високим дозуванням глюкокортикостероїдів (ГКС). В той же час, вищі дози ГКС у таких пацієнтів можуть означати знижену відповідь на їх дію чи недостат­ній ефект у пацієнтів із більш важким перебігом па­тології. Лікування астми залишається незмінним, проте певні труднощі викликають обмеження щодо застосування певних груп препаратів для лікування легеневої патології у жінок протягом вагітності [4]. Автори додають, що недостатній контроль БА сут­тєво збільшує ризик порушень росту плода. Було визначено значне підвищення кількості перифе­ричних клітин, які продукують інтерферон-γ. По­дальший аналіз визначив негативну кореляцію із кількістю цих інтерферон-γ-позитивних Т-клітин та вагою новонароджених, що може свідчити, що внутрішньоутробна затримка росту може бути пов’язана із імунними реакціями, медійованими особливостями перебігу астми [8].

Приблизно третина вагітних із БА визначають покращення перебігу хвороби, у третини діагнос­тують погіршення симптомів та третина вагітних має стабільний перебіг патології [8]. В літературі такі особливості окреслюють як «правило трети­ни» [7; 8]. Крім цього було визначено, що у вагіт­них із плодами жіночої статі частіше діагностува­лося погіршення перебігу БА та більша частота затримки росту плода. В свою чергу A.Meakin et al. (2017) наголошують на наявній різниці в адаптації плаценти до астма-асоційованих змін в залежності від статі плоду, з вищим ризиком розвитку усклад­нень у плодів чоловічої статі, особливо за наявності загострення астми. Автори зазначають на наявнос­ті стать-специфічної різниці у розвитку плода та шансів його виживання у вагітних із БА. Так, плоди жіночої статі частіше мають низьку вагу при наро­дженні (<2500 г) та недостатню вагу на гестацій­ний вік, в той же час плоди чоловічої статі частіше народжуються недоношеними (<37 тижня геста­ції) та мають вищий ризик мертвонародження [9].

Вагітні із БА більшою мірою потребують по­стійного прийому ліків протягом вагітності. Протя­гом першого триместру загострення БА підвищує ризик розвитку вроджених вад. E.Garne et al. (2016) наголошують на підвищеному ризику розвитку вроджених вад плода внаслідок впливу препара­тів для лікування БА, незважаючи на інгаляційний шлях введення, що зменшує системний вплив на організм [13]. Автори також додають, що на даний час невідомо чи на ризик розвитку вад плоду впли­вають етіологічні чинники астми (системне запа­лення та гіпоксія), застосування препаратів для її лікування (кортикостероїди, короткі β2-агоністи, тощо) чи комбінація цих чинників [7; 13].

Крім того, відновлення контролю над БА яко­мога раніше протягом вагітності знижує ризик розвитку її загострень. При чому, вік матері до­стовірно (р=0,02) впливає на тяжкість ускладнень: ВШ=1,05; 95% ДІ [1,00–1,10]. Подібна тенденція також зберігається відносно гестаційного набо­ру ваги протягом першого триместру (ВШ=1,20; 95% ДІ [1,13–1,27] р<0,001) та загального геста­ційного набору ваги (ВШ=1,11; 95% ДІ [1,06–1,17] р<0,001). Серед ускладнень вагітності у пацієнток із БА відносно контролю, переважала частота гес­таційного діабету, прееклампсії помірно-середньо­го ступеню, внутрішньоутробна смерть, вади роз­витку плода, гестаційна гіпертензія, тощо; проте достовірних відмінностей за частотою визначено не було [1; 3; 10].

В той же час, H.Baghlaf et al. (2019) досліджува­ли вплив БА на перебіг вагітності в американській популяції. Так, згідно отриманих даних, досто­вірно (р<0,001) переважав ризик розвитку геста­ційної гіпертензії у вагітних із астмою (ВШ=1,29 [95 ДІ 1,27–1,32]), прееклампсії (ВШ=1,35 [95% ДІ 1,32–1,39]), гестаційного діабету (ВШ=1,32 [95% ДІ 1,30–1,35]) та передлежання плаценти (ВШ= 1,30 [1,24–1,37]) [5]. Поряд із цим, H.Baghlaf et al. (2019) наводять дані щодо ускладнень поло­гів. Зокрема, достовірно (р<0,001) вищий ризик недоношеності серед жінок із астмою (ВШ=1,32 [95% ДІ 1,30–1,34]), відшарування плаценти (ВШ=1,20 [95% ДІ 1,15–1,24]). Слід зазначити, що шанс оперативного вагінального розродження серед пацієнток із БА був достовірно (р<0,001) нижчий: ВШ=0,75 ( 95%ДІ 0,74–0,77) та ризик застосування кесаревого розтину, порівняно із ва­гітними без БА, – вищий: ВШ=1,20 (95% ДІ [1,19– 1,21]), р<0,001 [5].

Виходячи з вищевикладеного питання своєчас­ної діагностики ускладнень вагітності у жінок з БА, особливо наявності плацентарної дисфункції та методів її діагностики недостатньо висвітлена в су­часній літературі і потребує подальшого вивчення.

**Мета дослідження** – визначити ускладнення з боку фето-плацентарного комплексу з урахуван­ням наявності ендотеліальних розладів у вагітних з бронхіальною астмою, як фактору ризику розви­тку плацентарної дисфункції.

**Матеріали та методи.** Для досягнення мети проведено обстеження 68 вагітних, з яких 38 вагіт­них з бронхіальною астмою (основна група) та 30 вагітних контрольної групи. Методи дослідження включали загальні клініко-лабораторні, біохімічні, інструментальні засоби. Усім вагітним виконано ультразвукове дослідження (УЗД) з доплероме­трією фетоплацентарного комплексу, проведена оцінка біофізичного профілю плоду (БПП) з ви­користанням апарату “Philips HD 11 XE” (США). Також проведена діагностика порушень серцевої діяльності плоду з виконанням нестресового тес­ту та шляхом реєстрації кардіотокограми (КТГ) фетальним монітором Avalon FM 20/30, FM 40/50 версія G.0. та наступної оцінки за таблицями Креб­са та Фішера. Визначення ферментативної актив­ності NO-синтаз, васкулоендотеліального фактору роста (VEGF) та ендотеліну-1 (ЕТ-1) проводили імуноферментним методом з використанням тест- системи ELISA Kit (США). Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням при­кладних програм для проведення медико-біологіч­них досліджень Statistica 8.0.

**Результати та їх обговорення.** За нашими да­ними при обстеженні вагітних з БА вік жінок коли­вався від 20 до 44 років, складаючи в середньому 34,6±5,1 років. Звертало на себе увагу, що у віці до 30 років було тільки 4 жінки, від 30 до 40 – 28 ва­гітних, старіше за 40 років – 6 пацієнтки. Отримані дані вказують на те, що пацієнтки з БА в переваж­ній більшості (89,5%) народжували у віці старіше 30 років. В контрольній групі середній вік вагітних складав 26,7±3,5 років.

Жительками місця було 14 вагітних, області – 24 пацієнтки (63,2%), з них 2 з Донецької області, 4 – з Луганської. Переважність жительок області може бути обумовлена специфікою роботи регі­онального перинатального центру, на базі якого проводилося дослідження. В контрольній групі співвідношеня жительок місця та області було 12 та 18 відповідно.

Працювалі 20 вагітних (52,6%), 18 були домо­господарками. Щодо умов праці, то службовцями були 11 жінок, 2 – працювали швачками, 3 – про­візорами, 4 – продавчинями, що могло впливати на перебіг БА. Вагітні контрольної групи також займалися домогосподарством (16 жінок) або пра­цювали (14 пацієнток), але не мали професійних шкідливостей.

Термін вагітності: 16 жінок основної групи мали доношену вагітність, 22 (57,9%) – недоно­шену, термін якої коливався від 31 до 37 тижнів, що вказує на те, що більше половини вагітних народжували передчасно. В контрольній групі передчасних пологів не відмічалося. Серед жінок основної групи перші пологи мали 28 пацієнток (73,7%), другі – 7, треті – 2, четверті – 1 жінка. В контрольній групі першородячих було 19 (63,3%), повторнородячих – 11 (36,7%).

Серед вагітних основної групи БА 1 ступеня мали 8 жінок (21,1%), 2 ступеня – 24 (63,2%), 3 сту­пеня – 6 (15,8%) пацієнток. Легеневу недостатність визначено у 16 (42,1%) пацієнток основної групи.

Серед супутніх захворювань у вагітних осно­вної групи було виявлено: кіфосколіоз, пролапс мітрального клапану, захворювання щитоподібної залози (10,5%), ожиріння (13,2%), анемія, гіпертен­зивні розлади (15,8%), міопія, хронічний тонзилит, пієлонефрит. В контрольній групі у вагітних пере­важали дитячі інфекції та простудні захворювання.

Акушерські ускладнення у вагітних основної групи включали передчасний розрив плодових обо­лонок, тазове передлежання, вагітність, отримана після допоміжних репродуктивних технологій, багатоводдя, затримка росту плода, істміко-церві­кальну недостатність, плацентарну дисфункцію. Розродження через природні шляхи відбулося у 31 жінки основної групи, кесарів розтин викона­но 7 (18,4%) пацієнткам, переважно за акушерськи­ми показаннями (сідничне передлежання, рубець на матці, великий плід та інші). БА не була пока­занням до кесаревого розтину ні в одному випадку.

Таблиця

**Ендотеліальні фактори у вагітних з бронхіальною астмою**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **Основна група (п=38)** | **Контрольна група (п=30)** | **Р** |
| NОs (пг/мл) | 95,23±1,54 | 77,32±2,31 | <0,05 |
| VEGF (пг/мл) | 601,71 ±18,43 | 112,64±6,92 | <0,001 |
| ЕТ-1 (пг/мл) | 9,76±0,81 | 2,79±0,45 | <0,05 |

В контрольній групі жінки не мали акушерських ускладнень, пологи відбулися природним шляхом.

Результати УЗД дослідження з доплерометрі­єю фетоплацентарного комплексу і змін кардіото­кограми плоду у вагітних з БА та в контрольній групі, продемонстрували наступні результати. У вагітних контрольної групи результати УЗД до­слідження з доплерометрією фетоплацентарного комплексу відповідали нормативним для гестацій­ного віку показникам: індекс резистентності (ІР) склав в артеріях пуповини (АП 1– 1.0±0.03; АП 2 – 1.1±0.05), в маткових артеріях (МА1 – 0.56±0.02; МА2 – 0.61±0.04). За даними КТГ оцінка за шкала­ми Фішера 9.3±0.7 балів та Кребса 11.2±0.5 балів. Біофізичний профіль плоду склав 9.6±0.4 балів, що вказувало на задовільний стан плода.

У групі вагітних, хворих на бронхіальну астму, при доплерометрії відмічалось порушення кро­вотоку в фетоплацентарній системі в 28 (68,4%) випадках, середні показники ІР складали АП 1 – 1.26±0.13; АП 2 – 1.32±0.16; у МА1 – 1,07±0.19; МА2 – 1.09±0.15 (р<0,05). За даними КТГ за шка­лами Фішера – 8.2±0.4 балів та Кребса 9,1±1,5 ба­лів, біофізичний профіль плоду склав 8,3±0.7 балів (р<0,05).

Звертав на себе увагу той факт, що БА ІІ та Ш ступеня тяжкості викликали зміні в кровообі­гу в артеріях пуповини та маткових артеріях вже з 29 тижня, що вказувало на розвиток плацентар­них порушень, при цьому не завжди корелюючи з функціональними показниками, які залишалися задовільними (шкала Фішера та Кребса).

При аналізі пологів у 100% вагітних контроль­ної народилися живі доношені немовлята з оцінкою за шкалою Апгар 9-10 балів. В групі вагітних з БА 1 ступеня в задовільному стані (8-9 балів за шка­лою Апгар) народилося 6 (75%) новонароджених, П ступеня – 17 (70,8%), Ш ступеня – 4 (66,7%) .

Як видно найбільш інформативними даними стану плода були доплерометрія з визначенням ІР в АП, яка відображає плацентарну дисфунк­цію. Враховуючи той факт, що часте проведення доплерометрії не завжди можливе, доцільно про­вести пошуки ранніх предикторів плацентарної дисфункції у вагітних, хворих на БА,зокрема ендо­теліальних факторів (ендотеліну-1, судиноендоте­ліального фактору роста (VEGF), NО-синтази), які мають велике значення в діагностиці плацентарної дисфункції [14]. При їх визначенні були отримані наступні результати, представлені в таблиці.

Як видно з таблиці всі показники ендотеліальної дисфункції у вагітних з БА вірогідно відрізнялися від контрольних показників. Особливо це стосуєть­ся VEGF, який в 5-6 разів перевищував контрольні показники та ЕТ-1, який також був втричі вищим в порівнянні з контролем. Отримані данні відобра­жають проблеми в фетоплацентарному комплексі вагітних з БА та пояснюються порушеннями ангі­огенезу, зумовленим хронічною хворобою, яка ви­кликає плацентарну дисфункцію.

Таким чином, отримані дані вказують на те, що в організмі вагітних, хворих на бронхіальну аст­му, мають місце ранні зміни в фетоплацентарно­му комплексі, які підтверджувались за допомогою проведення доплерометрії та кардіотокограми пло­ду і вказували на плацентарну дисфункцію. Можна припустити, що ці зміни обумовлені ендотеліаль­ними розладами, що підтверджено показниками функції ендотелію і, виходячи з цього, є доцільним в подальшому розглянути визначення рівня ендоте­ліальних маркерів у вагітних з бронхіальною аст­мою, залежно від її ступеня тяжкості, встановити кореляційні зв’язки з плацентарною дисфункцією.

**Висновки.** Бронхіальну астму у вагітних жінок можна вважати фактором ризику розвитку пла­центарної дисфункції, що підтверджується дани­ми об'єктивного обстеження фетоплацентарного комплексу та обумовлено порушеннями функції деяких ендотеліальних факторів, що призводить до ускладнень під час вагітності та пологів.

**ЛІТЕРАТУРА:**

1. Ali Z. Exacerbations of asthma during pregnancy: Impact on pregnancy complications and outcome / Z. Ali, A. V. Hansen, C. S. Ulrik // J Obstet Gynaeco. – 2016. – Vol. 36, No. 4. – P. 455-461.doi: 10.3109/01443615.2015. 1065800.

2. Alqalyoobi S. Asthma Control During Pregnancy: Avoiding Frequent Pitfalls / S. Alqalyoobi, A. A. Zeki, S. Louie // Consultant. – 2017. – Vol. 57, No. 11. – P. 662-665.

3. Asthma and pregnancy: repercussions for neonates / M. L. Almeida, P. A. Santana, A. M. Guimarães [et al.] // J Bras Pneumol. – 2010. – Vol. 36, No.3. – P. 293-300.

4. Respiratory disease in pregnancy / N. Mehta, K. Chen, E. Hardy [et al.] // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2015. – Vol. 29, No. 5. – P. 598-611.

5. Pregnancy outcomes among women with asthma / H. Baghlaf, A. R. Spence, N. Czuzoj-Shulman [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 32, No. 8. – P. 1325-1331.

6. Uncontrolled asthma and its risk factors in adult Chinese asthma patients / N. Zhong, J. Lin, J. Zheng [et al.] // Ther Adv Respir Dis. – 2016. – Vol. 10, No. 6. – P. 507-517.

7. Asthma medication prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions / R. A. Charlton, A. Pierini, K. Klungsøyr [et al.] // BMJ Open. – 2016. – Vol. 6, No. 1. – P. E009237.

8. Asthma in pregnancy--immunological changes and clinical management / L. Tamási, I. Horváth, A. Bohács [et al.] // Respir Med. – 2011. – Vol. 105, No. 2. – P. 159-164.

9. Review: Placental adaptations to the presence of maternal asthma during pregnancy / A. S. Meakin, Z. Saif, A. R. Jones [et al.] // Placenta. – 2017. – No. 54. – P. 17-23.

10. Ali Z. Determinants of low risk of asthma exacerbation during pregnancy / Z. Ali, L. Nilas, C. S. Ulrik // Clin Exp Allergy. – 2018. – Vol. 48, No. 1. – P. 23-28.

11. Giles W. Asthma in pregnancy: a review / W. Giles, V. Murphy // Obstet Med. – 2013. – Vol. 6, No. 2. – P. 58-63.

12. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth / L. N. Bakhireva, M. Schatz, K. L. Jones [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol. 101, No. 2. – P. 137-142.

13. Risk of congenital anomalies after exposure to asthma medication in the first trimester of pregnancy – a cohort linkage study / E. Garne, A. Vinkel Hansen, J. Morris [et al.] // BJOG. – 2016. – Vol. 123, No. 10. – P. 1609-1618.

14. Роль маркерів гестаційної ендотеліопатії в розвитку плацентарної дисфункції / Борзенко І.Б., Коньков Д.Г., Лазуренко В.В., Білий Є.Є. // East European Scientific Journal. – 2019. – Vol. 47, No. 7. part 1. Р. 37-41.