

# Изучение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у беременных с бронхиальной астмой в качестве мониторинга контроля заболевания и предикции астма-ассоциированных акушерских осложнений

А.А. Пащенко<sup>✉1,2</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, Д.С. Фомина<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Определить клиническую значимость уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex) для оптимизации контроля бронхиальной астмы (БА) у беременных с целью снижения астма-ассоциированных акушерских осложнений.

**Материалы и методы.** Проведено когортное сравнительное исследование с участием 80 беременных в III триместре беременности на фоне БА с разными степенью тяжести течения и уровнем контроля с оценкой частоты астма-ассоциированных акушерских осложнений. Основная группа – 40 пациенток с проспективным определением уровня контроля БА и активности воспаления на фоне терапии ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) +  $\beta_2$ -агонистом длительного действия с помощью исследования показателей уровня NOex. Группа сравнения включала 40 пациенток, находящихся на терапии ИГКС+ $\beta_2$ -агонист длительного действия либо монотерапия ИГКС со стандартными методами амбулаторного наблюдения беременности на фоне БА (без определения уровня NOex). Инструментальное обследование представлено определением суррогатного неинвазивного маркера воспаления – NOex, который определялся с помощью портативного прибора для определения NOex (NIOX MONO; Aerocrine AB, Швеция).

**Результаты.** Исследование NOex продемонстрировало наличие плохо контролируемого воспаления слизистой дыхательных путей у 22,5% пациенток в начале III триместра, средние показатели NOex составили  $18,75 \pm 2,86$  ppb. Определена сильная корреляционная связь между значениями уровня NOex и показателями систолического артериального давления в III триместре у пациенток из основной группы ( $R_s=0,84$ ;  $R_{s, 0,05}=0,31$ ). Снижение средних показателей NOex ( $14,87 \pm 1,65$  ppb) у беременных произошло в результате изменения объема фармакотерапии ИГКС и проведения мероприятий по вопросам контроля строгой приверженности пациенток противоастматической терапии. Достижение полного контроля БА в результате скринингового определения показателей NOex и подбора оптимальной противоастматической терапии сопровождалось снижением в 2 раза частоты астма-ассоциированных гипертензивных нарушений и оперативных родоразрешений у беременных из основной группы.

**Заключение.** Современные подходы к наблюдению и терапии беременных с БА должны базироваться на исследовании субклинического воспаления слизистой дыхательных путей. Скрининговый метод определения уровня биомаркера воспаления слизистой эпителия бронхиального дерева – NOex позволяет определить уровень контроля БА, отвечает требованиям максимальной безопасности и малоинвазивности для использования у беременных.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, беременность, оксид азота, акушерские осложнения

**Для цитирования:** Пащенко А.А., Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С. Изучение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у беременных с бронхиальной астмой в качестве мониторинга контроля заболевания и предикции астма-ассоциированных акушерских осложнений. Гинекология. 2024;26(2):171–175.

DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202689

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Высокие показатели распространенности бронхиальной астмы (БА) среди женщин активного репродуктивного возраста становятся все более актуальной междисциплинарной проблемой в медицинской практике врачей – акушеров-гинекологов и профильных специалистов, подчеркивая медико-социальную значимость проблемы. По данным мировой литературы, БА является наиболее распространенным хро-

ническим заболеванием дыхательной системы во время беременности [1]. Каждая 5-я беременность реализуется на фоне атопии, лидирующие позиции занимают аллергические заболевания с респираторными симптомами, а именно БА и аллергический ринит [2, 3]. V. Murphy в своих работах отмечает ухудшение течения БА во время гестации у 45% пациентов [4]. По данным проспективных исследований J. Namazy и соавт., ухудшение течения астмы на фоне беременности

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Пащенко Александр Александрович** – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач – акушер-гинеколог родового отделения ГБУЗ «ГКБ №52». E-mail: al.pashenko2018@yandex.ru

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», засл. врач РФ. E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru

**Фомина Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, доц., Московский городской научно-практический центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: daria\_fomina@mail.ru; SPIN code: 3023-4538

✉ **Alexander A. Pashchenko** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University, obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: al.pashenko2018@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0202-2740

**Yulia E. Dobrohotova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

**Daria S. Fomina** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., City Clinical Hospital №52, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: daria\_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

# To study the level of nitric oxide in exhaled air in pregnant women with bronchial asthma as a monitoring of disease control and prediction of asthma-associated obstetric complications: Observational comparative study

Alexander A. Pashchenko<sup>✉1,2</sup>, Yulia E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, Daria S. Fomina<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To determine the clinical significance of the level of nitric oxide in exhaled air (NOex) for optimizing the control of bronchial asthma (BA) in pregnant women in order to reduce asthma-associated obstetric complications.

**Materials and methods.** A cohort comparative study was conducted with the participation of 80 pregnant women in the third trimester of pregnancy against the background of asthma with varying degrees of severity and level of control, with an assessment of the frequency of asthma-associated obstetric complications. The main group consisted of 40 patients with a prospective determination of the level of BA control and inflammatory activity against the background of inhaled glucocorticosteroid + long-acting  $\beta_2$ -agonist using a study of nitric oxide levels in exhaled air. The comparison group included 40 patients undergoing therapy with inhaled glucocorticosteroids + long-acting  $\beta_2$ -agonist or monotherapy with inhaled glucocorticosteroids with standard methods of outpatient monitoring of pregnancy against the background of asthma (without determining the level of NOex). The instrumental examination was presented by the determination of a surrogate noninvasive marker of inflammation – nitric oxide in exhaled air was determined using a portable NOex detection device (NIOX MONO; Aerocrine AB, Sweden).

**Results.** The study of nitric oxide in exhaled air demonstrated the presence of poorly controlled inflammation of the mucous membrane of the respiratory tract in 22.5% of patients at the beginning of the third trimester, the average NOex values were –  $18.75 \pm 2.86$  ppb. A strong correlation was determined between the values of nitric oxide levels in exhaled air and systolic blood pressure in the third trimester in patients from the main group ( $R_s=0.84$ ;  $R_{s, 0.05}=0.31$ ). Decrease in NOex averages ( $14.87 \pm 1.65$  ppb) in pregnant women, it occurred as a result of changes in the volume of pharmacotherapy with inhaled glucocorticosteroids and measures to control the strict adherence of patients to anti-asthmatic therapy. Achieving complete control of asthma as a result of screening determination of nitric oxide in exhaled air and selection of optimal anti-asthmatic therapy was accompanied by a 2-fold decrease in the frequency of asthma-associated hypertensive disorders and surgical deliveries in pregnant women from the main group.

**Conclusion.** Modern approaches to the monitoring and therapy of pregnant women with asthma should be based on the study of subclinical inflammation of the mucous membrane of the respiratory tract. The screening method for determining the level of a biomarker of inflammation of the bronchial tree epithelial mucosa – nitric oxide in exhaled air allows to determine the level of BA control, meets the requirements of maximum safety and minimally invasive for use in pregnant women.

**Keywords:** bronchial asthma, pregnancy, nitric oxide, obstetric complications

**For citation:** Pashchenko AA, Dobrokhotova YuE, Fomina DS. To study the level of nitric oxide in exhaled air in pregnant women with bronchial asthma as a monitoring of disease control and prediction of asthma-associated obstetric complications: Observational comparative study. *Gynecology*. 2024;26(2):171–175. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202689

выявлено в 30% случаев [1]. По результатам международных многоцентровых исследований и данным метаанализов, неконтролируемое течение БА достоверно связано с риском возникновения перинатальных осложнений (рождение маловесных детей, плацентарная недостаточность, асфиксия новорожденных, перинатальная смертность) и гипертензивных нарушений во время беременности [5–7].

Современный арсенал терапевтических подходов, профиль безопасности основных лекарственных препаратов делают возможным достижение хорошего уровня клинко-функционального контроля БА во время беременности при условии правильного подбора объема терапии и ее продолжительности. Однако клинко-функциональная оценка зачастую не предполагает оценку воспаления, на подавление которого направлена патогенетическая противоастматическая терапия. Наличие противопоказаний для проведения бронхоконстрикторных тестов во время беременности ограничивает возможность оценки уровня гиперреактивности бронхов как дополнительного индикатора активности воспаления.

Многие исследователи отмечают наличие возрастающих концентраций биомаркеров воспаления, индуцируемых Th-2-иммунным ответом, до возникновения клинических симптомов обострения БА. Активация Th-2-воспалительного каскада ассоциирована с высвобождением высоких концентраций интерлейкина-13 клетками CD4, который специфически индуцирует мРНК-синтазу оксида азота в эпителиальных клетках бронхиального дерева, что подтверждается результатами исследований *in vivo* у лабораторных животных [8, 9]. В этой связи целесообразно про-

ведение скрининговой оценки активности воспаления у беременных с БА безопасным и малоинвазивным методом инструментальной диагностики, таким как определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex), использование которого в клинической практике будет направлено на достижение контроля заболевания и благоприятный исход беременности для матери и ребенка.

**Цель исследования** – определить клиническую значимость уровня NOex для оптимизации контроля БА у беременных с целью снижения астма-ассоциированных акушерских осложнений.

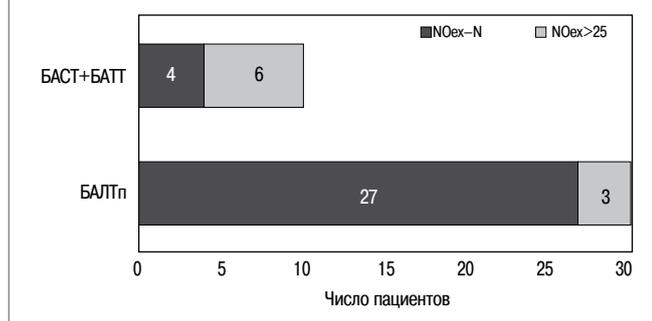
## Материалы и методы

В исследование включены 80 пациенток в III триместре беременности на фоне БА с разными степенью тяжести течения и уровнем контроля.

Исследование включало проспективный этап с определением уровня контроля БА и активности воспаления на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) +  $\beta_2$ -агонистами длительного действия (ДДБА) с помощью исследования уровня NOex в основной группе пациенток, которая включала 40 беременных с БА. Показатели уровня NOex устанавливали с помощью портативного прибора для определения NOex (NIOX MONO; Aerocrine AB, Швеция). Измерения проводились в утренние часы. Для каждого измерения использовали специальные одноразовые бактериально-вирусные фильтры-загубники. Пациента просили взять прибор в руки, затем сделать полный спокойный выдох и плотно обхватить загубник фильтра губами, сделать

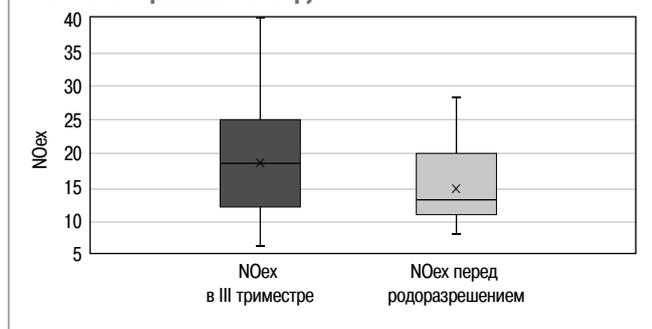
**Рис. 1. Распределение беременных по уровню NOex, оцененном во время визита включения в исследование.**

**Fig. 1. Distribution of pregnant women according to NOex levels assessed at the study inclusion visit.**



**Рис. 2. Показатели уровня NOex у беременных в основной группе в начале III триместра и перед родоразрешением после коррекции фармакотерапии.**

**Fig. 2. NOex levels in pregnant women in the main group at the beginning of the third trimester and before delivery after correction of pharmacotherapy.**



спокойный глубокий вдох через прибор, после чего спокойно и достаточно медленно выдохнуть в прибор. Прибор разрешен для измерения уровня оксида азота Российским респираторным обществом. Функционирование прибора основано на работе электрохимического сенсора, который не требует специальной механической калибровки.

Все беременные из основной группы проходили обследование и лечение в Московском городском научно-практическом центре аллергологии и иммунологии и родоразрешены в родильном доме ГБУЗ «ГКБ №52».

Ретроспективно изучены обменные медицинские карты и истории родов 40 пациенток с БА, которые включены в группу сравнения. Группа сравнения включала пациенток, находившихся на терапии ИГКС+ДДБА либо монотерапии ИГКС со стандартными методами амбулаторного наблюдения беременности на фоне БА (без определения уровня NOex).

По тяжести течения заболевания в III триместре беременности выделены следующие когорты пациенток:

- 30 пациенток с легким персистирующим течением (БАЛТп) в основной группе и группе сравнения;
- 10 пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (БАСТ+БАТТ) в основной группе и группе сравнения.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 7.0 (Statsoft, США). Параметры распределения выборки оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую обработку качественных признаков выполняли с применением

критерия  $\chi^2$ . Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятую в медицине величину  $p \leq 0,05$ .

## Результаты исследования

Первым этапом исследования стало определение уровня NOex в начале III триместра беременности и перед родоразрешением в основной группе беременных с целью оценки уровня контроля БА и подбора оптимальной дозы ИГКС. На визите включения в начале III триместра средние показатели уровня NOex составили  $18,75 \pm 2,86$  ppb. Уровень  $NOex \geq 25$  ppb верифицирован у 9 (22,5%) беременных. При анализе возможных причин клинически значимого высокого уровня NOex отмечено, что у 5 (12,5%) пациенток визит включения проводился в сезон палинации растений, к пыльце которых выявлена сенсibilизация; у 4 (13,3%) пациенток выявлены низкая приверженность лечению и нарушение техники ингаляции (рис. 1).

На основании показателей неинвазивной оценки воспаления слизистой дыхательных путей (уровень NOex) пациенткам проведена коррекция фармакотерапии с назначением оптимального дозирования комбинации ИГКС+ДДБА в качестве базисной терапии, т.е. переходом на более высокую ступень GINA 2023 г. После проведения «Астма-школы» с консультацией беременных по соблюдению правильной техники ингаляции, оценки приверженности лечению, консультации по соблюдению гипоаллергенного быта пациенткам назначена явка на прием врача-аллерголога через 14 дней. Полный контроль заболевания на фоне модифицированной терапии БА диагностирован у всех беременных в основной группе в конце III триместра. Средние показатели уровня NOex составили  $14,87 \pm 1,65$  ppb, клинически значимого повышения уровня  $NOex \geq 25$  ppb не зарегистрировано ни у одной пациентки (рис. 2).

Вторым этапом исследования стала оценка частоты встречаемости астма-ассоциированных акушерских осложнений. Гипертензивные нарушения наблюдались у 8 (20,0%) беременных в основной группе и у 18 (45,0%) беременных из группы сравнения. Тяжелая форма преэклампсии верифицирована только у беременной из группы сравнения.

По результатам исследования гипертензивные расстройства во время беременности достоверно чаще встречались в группе сравнения у пациенток без оценки мониторинга воспаления по результатам изучения уровня NOex ( $p=0,033$ ) и коррекции фармакотерапии с назначением оптимальной дозировки ИГКС (табл. 1).

Недостаточный уровень контроля БА у беременных из основной группы определен по клинически значимому показателю уровня  $NOex \geq 25$  ppb у 9 (22,5%) пациенток, из них 8 (20,0%) пациенткам диагностировали впервые выявленные гипертензивные нарушения во время беременности. В исследовании продемонстрировано наличие сильной корреляционной связи между показателями уровня NOex у пациенток из основной группы и показателями артериального давления (АД) в начале III триместра беременности с помощью непараметрического корреляционного анализа ( $R_s=0,84$ ;  $R_{s, 0,05}=0,31$ ); рис. 3.

При анализе частоты оперативных родоразрешений путем операции кесарева сечения (КС) получены достоверные различия в исследуемых группах ( $p=0,05$ ). Роды путем операции КС проведены у 9 (22,5%) пациенток в основной группе, у 17 (42,5%) – в группе сравнения (см. табл. 1; рис. 4). Среди показаний к экстремному родоразрешению превалировал диагноз «дистресс плода» у 3 (7,5%) пациенток в ос-

Таблица 1. Акушерские осложнения у беременных с БА в III триместре

Table 1. Obstetric complications in pregnant women with bronchial asthma in the third trimester

Степень тяжести БА		n	Гестационная артериальная гипертензия, абс. (%) (I)	Умеренная преэклампсия, абс. (%) (II)	Тяжелая преэклампсия, абс. (%) (III)	Оперативные роды (КС), абс. (%)
БАЛТп (основная группа)	1	30	5 (16,6)	0 (0)	0 (0)	4 (13,3)
БАСТ+БАТТ (основная группа)	2	10	2 (30,0)	1 (10,0)	0 (0)	5 (50,0)
Все пациентки (основная группа)	3	40	7 (17,5)	1 (10,0)	0 (0)	9 (22,5)
БАЛТп (контрольная группа)	4	30	10 (33,3)	2 (6,6)	0 (0)	10 (33,3)
БАСТ+БАТТ (контрольная группа)	5	10	3 (30,0)	2 (20,0)	1 (10)	7 (70,0)
Все пациентки (контрольная группа)	6	40	13 (32,5)	4 (10,0)	1 (10)	17 (42,5)
Достоверность различий $\chi^2, p$			$3(I+II) - 6(I+II+III) \chi^2=4,52; p=0,033$			$3-6 \chi^2=3,65; p=0,05$

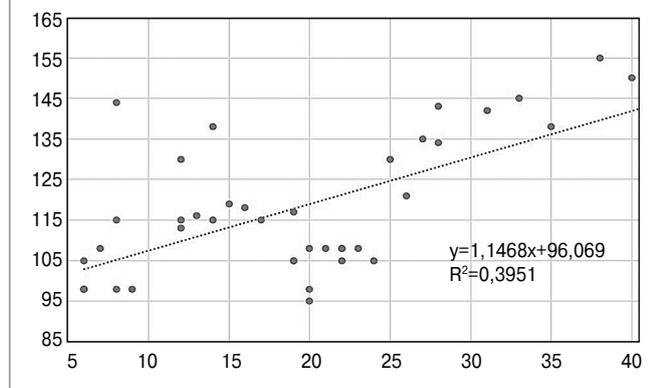
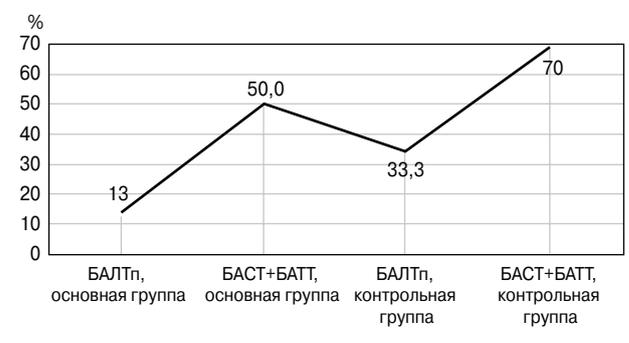
Рис. 3. Корреляция между оценкой уровня NOex и повышением АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. у беременных в основной группе.Fig. 3. Correlation between NOex level assessment and elevation of AD  $\geq 140/90$  mmHg in pregnant women in the main group.

Рис. 4. Частота родов путем операции КС у пациенток в исследуемых группах.

Fig. 4. Frequency of births by cesarean section in patients in the study groups.



новой группе и 9 (22,5%) пациенток в группе сравнения. Среди показаний к оперативному родоразрешению в группе контроля также наблюдались: нарушение сократительной деятельности матки – у 5 (12,5%) беременных, рубец на матке после предыдущей операции КС – у 2 (5%) беременных, отсутствие эффекта от родовозбуждения окситоцином – у 1 (2,5%) беременной. Обращает на себя внимание, что у беременных в группе сравнения с недостаточной оценкой уровня контроля БА большинство оперативных родов проведено в экстренном порядке по показаниям острый дистресс плода (22,5%) и нарушении сократительной деятельности матки (12,5%); см. рис. 4.

### Обсуждение

Нами поставлена задача поиска маркера, вовлеченного в воспалительный процесс при БА, исследование которого во время беременности будет отвечать максимальной безопасности и неинвазивности для динамического наблюдения уровня контроля заболевания и своевременного подбора оптимальной дозы ИГКС для базисной терапии беременных с БА. Исследование NOex продемонстрировало увеличение показателя у 22,5% пациенток в начале III триместра из основной группы, т.е. у беременных выявлено наличие плохо контролируемого воспаления слизистой дыхательных путей, средние показатели NOex составили  $18,75 \pm 2,86$  ppb. Определена сильная корреляционная связь между значениями уровня NOex и показателями систоли-

ческого АД в III триместре у пациенток из основной группы ( $R_s=0,84$ ;  $R_{s,0.05}=0,31$ ). Снижение средних показателей NOex ( $14,87 \pm 1,65$  ppb) у беременных из основной группы произошло в результате изменения объема фармакотерапии ИГКС и после проведения мероприятий по вопросам контроля соблюдения правильной техники и строгой приверженности беременных ингаляционной противовоспалительной терапии, что подтверждается также данными отечественных и зарубежных исследований [10–13].

При анализе частоты встречаемости впервые выявленных во время беременности гипертензивных нарушений и частоты оперативных родов получены статистически достоверные различия между исследуемыми группами беременных ( $p=0,033$ ;  $p=0,05$ ). В группе сравнения гипертензивные расстройства встречались у 18 (45,0%) беременных, а наибольшее число оперативных родоразрешений проведено в экстренном порядке, среди показаний к операции доминировал острый дистресс плода (22,5%). Таким образом, в проведенном нами исследовании доказано, что отсутствие мониторинга воспаления слизистой дыхательных путей во время беременности сопряжено с высоким риском потери контроля над симптомами БА и развитием астма-ассоциированной артериальной гипертензии, а также увеличением частоты экстренных оперативных родов вследствие острой гипоксии плода.

Скрининговый метод исследования биомаркера субклинического воспаления (уровень NOex) позволил превентивно подобрать оптимальную дозировку ИГКС, что привело к достижению полного контроля БА и снижению

астма-ассоциированных гестационных осложнений в 2 раза у пациенток, включенных в основную группу исследования. Скрининговый метод исследования биомаркера может также определяться в качестве дополнительного индикатора приверженности назначенной терапии глюкокортикостероидными препаратами [14].

### Заключение

Современные подходы к наблюдению и терапии беременных с БА должны базироваться на исследовании субклинического воспаления слизистой дыхательных путей. Скрининговый метод определения уровня биомаркера воспаления слизистой эпителия бронхиального дерева – NOex позволяет установить уровень контроля БА, отвечает требованиям максимальной безопасности и малоинвазивности для использования у беременных. Показатели уровня оксида азота могут использоваться в клинической практике для модификации терапии ИГКС с целью достижения полного контроля БА и снижения частоты астма-ассоциированных акушерских осложнений.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Литература/References

- Namazy JA, Schatz M. Chronic Management of Asthma During Pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023;43(1):65-85. DOI:10.1016/j.iac.2022.09.001
- Fazel N, Kundi M, Jensen-Jarolim E, et al. Quality of life and asthma control in pregnant women with asthma. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):415. DOI:10.1186/s12890-021-01797-9
- Пашченко А.А., Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С., Пашченко М.Г. Непредсказуемый сценарий течения аллергических заболеваний респираторной системы у беременных. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(2):122-8 [Pashchenko AA, Dobrokhotova YuE, Fomina DS, Pashchenko MG. Uncontrolled course of respiratory allergic diseases in pregnant women. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(2):122-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2022-5-2-122-128
- Murphy VE. Asthma in pregnancy – Management, maternal comorbidities, and long-term health. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;85(Pt A):45-56. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2022.06.005
- Kemppainen M, Lahesmaa-Korpinen AM, Kauppi P, et al. Maternal asthma is associated with increased risk of perinatal mortality. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197593. DOI:10.1371/journal.pone.0197593
- Wang M, He W, Li M, et al. Maternal asthma and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39(1):12-24. DOI:10.1080/10641955.2019.1693591
- Lao TT, Annie Hui SY. The obstetric aspects of maternal asthma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;85(Pt A):57-69. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2022.08.005
- Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the Cellular Sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Its Role as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Asthma. *Biomed Res Int.* 2022;2022:5753524. DOI:10.1155/2022/5753524
- Matsunaga K, Kuwahira I, Hanaoka M, et al. An official JRS statement: The principles of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement and interpretation of the results in clinical practice. *Respir Investig.* 2021;59(1):34-52. DOI:10.1016/j.resinv.2020.05.006
- Chambers CD, Krishnan JA, Alba L, et al. The safety of asthma medications during pregnancy and lactation: Clinical management and research priorities. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(6):2009-20. DOI:10.1016/j.jaci.2021.02.037
- Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, et al. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900598. DOI:10.1183/13993003.00598-2019
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Accessed: 15.01.2024.
- Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С., Пашченко А.А., и др. Беременность на фоне бронхиальной астмы. Наиболее актуальные вопросы (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2021;27(3):78-85 [Dobrokhotova YuE, Fomina DS, Pashchenko AA, et al. Asthma among pregnant. The most actual problems of management asthma during pregnancy (a systematic review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(3):78-85 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20212703178
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., и др. Пути улучшения диагностики и лечения больных бронхиальной астмой врачами первичного звена. *Пульмонология.* 2019;29(4):457-67 [Avdeev SN, Aisanov SR, Belevskiy AS, et al. A strategy for improvement in diagnosis and treatment of bronchial asthma in primary care. *Pulmonologiya.* 2019;29(4):457-67 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024